

ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE PLANTAS E SUPLEMENTOS NATURAIS APLICADOS À SAÚDE



Gislei Frota Aragão
Organizador

ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE PLANTAS E SUPLEMENTOS NATURAIS APLICADOS À SAÚDE



Gislei Frota Aragão
Organizador



2024 - Ampla Editora

Copyright © Ampla Editora

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

Estudos científicos sobre plantas e suplementos naturais aplicados à saúde está licenciado sob CC BY 4.0.



Essa licença permite que outros remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho para fins não comerciais e, embora os novos trabalhos devam ser creditados e não possam ser usados para fins comerciais, os usuários não precisam licenciar esses trabalhos derivados sob os mesmos termos. O conteúdo da obra e sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam a posição oficial da Ampla Editora. O download e o compartilhamento da obra são permitidos, desde que os autores sejam reconhecidos. Todos os direitos desta edição foram cedidos à Ampla Editora.

ISBN: 978-65-5381-238-3

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-0

Ampla Editora

Campina Grande – PB – Brasil
contato@ampllaeditora.com.br
www.ampllaeditora.com.br



2024

CONSELHO EDITORIAL

Adilson Tadeu Basquerote – Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Caroline Barbosa Vieira – Universidade Estadual do Rio Grande do Sul
Christiano Henrique Rezende – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba
Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Fábio Ronaldo da Silva – Universidade do Estado da Bahia
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Glécia Morgana da Silva Marinho – Pontifícia Universidad Católica Argentina Santa Maria de Buenos Aires (UCA)
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz
Igor Lima Soares – Universidade Federal do Ceará
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lara Luiza Oliveira Amaral – Universidade Estadual de Campinas
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Miguel Silva Vieira – Universidade da Madeira
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Henrique Torres de Medeiros – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí
Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International
Miguel Ysrrael Ramírez-Sánchez – Universidade Autônoma do Estado do México
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Ramôn da Silva Santos – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Regina Márcia Soares Cavalcante – Universidade Federal do Piauí
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú
Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carlotto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro
Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco
Valvenarg Pereira da Silva – Universidade do Estado de Mato Grosso
Vinícius Queiroz Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2024 - Ampla Editora

Copyright © Ampla Editora

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

E82

Estudos científicos sobre plantas e suplementos naturais aplicados à saúde /
Organização de Gislei Frota Aragão. – Campina Grande/PB: Ampla, 2024.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-238-3

DOI 10.51859/ampla.ecp4383-0

1. Remédios de plantas medicinais. 2. Terapia alternativa. I. Aragão, Gislei Frota
(Organizador). II. Título.

CDD 615.321

Índice para catálogo sistemático

I. Remédios de plantas medicinais

Ampla Editora

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br



2024

PREFÁCIO

A rica diversidade da flora mundial, ao longo dos séculos, tem sido fonte inesgotável de conhecimento e cura para a humanidade. A busca por substâncias naturais com propriedades terapêuticas é tão antiga quanto a própria civilização. No entanto, é nas últimas décadas que a ciência tem se dedicado a desvendar os mecanismos moleculares e celulares que subjazem aos efeitos benéficos de plantas e seus constituintes.

Este livro, resultado de um esforço conjunto de pesquisadores de diversas áreas, reúne um conjunto de trabalhos que abordam de forma aprofundada o potencial terapêutico de diversas plantas e compostos naturais. Os capítulos que compõem esta obra apresentam resultados de pesquisas originais e artigos de revisões que englobam desde estudos pré-clínicos em modelos animais até revisões abrangentes da literatura científica.

A variedade de temas abordados neste livro reflete a complexidade e a diversidade das plantas medicinais e seus usos. Desde os efeitos neuroprotetores de compostos naturais em doenças neurodegenerativas até o potencial terapêutico de plantas na modulação de processos inflamatórios e metabólicos, os capítulos aqui apresentados oferecem uma visão abrangente do estado da arte da pesquisa nessa área.

É importante destacar que o estudo de plantas medicinais e seus constituintes é um campo em constante evolução. A cada dia, novas descobertas são feitas, e novos mecanismos de ação são elucidados. No entanto, ainda há muito a ser explorado. A complexidade das interações entre os compostos bioativos presentes nas plantas e os sistemas biológicos humanos representa um desafio para a pesquisa científica.

Este livro se propõe a contribuir para o avanço do conhecimento nessa área, estimulando novas pesquisas e fomentando o desenvolvimento de novos fármacos e produtos naturais para a promoção da saúde humana. Acredito que este trabalho será de grande utilidade para pesquisadores, estudantes, profissionais da saúde e todos aqueles que se interessam pela área de produtos naturais e suas aplicações terapêuticas.

Agradeço a todos os autores que contribuíram para a realização deste livro, em especial aos membros do Grupo de Estudos em Neuroinflamação e Neurotoxicologia (GENIT) da Universidade Estadual do Ceará, pela dedicação e excelência nas pesquisas desenvolvidas. Agradeço também à Universidade Estadual do Ceará por proporcionar o ambiente propício para o desenvolvimento de pesquisas nessa área.

Prof. Gislei Frota Aragão
Professor Adjunto de Farmacologia
Universidade Estadual do Ceará

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO EXTRATO ETANÓLICO DO FRUTO DE <i>MOURIRI PUSA</i> EM MODELO ANIMAL.....	10
CAPÍTULO II - EFEITO NEUROPROTETOR DO ÓLEO ESSENCIAL DAS SEMENTES DE <i>CARICA PAPAYA L.</i> SOBRE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CAMUNDONGOS SWISS	24
CAPÍTULO III - EFEITO NEUROPROTETOR DA QUERCETINA CONTRA A NEUROTOXICIDADE ESTIMULADA PELA CISPLATINA EM CAMUNDONGOS.....	40
CAPÍTULO IV - EFEITO NEUROPROTETOR DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE <i>HIMANTHUS DRASTICUS</i> SOBRE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CAMUNDONGOS SWISS INDUZIDOS A NEUROTOXICIDADE POR CISPLATINA.....	49
CAPÍTULO V - EFEITO HIPOLIPEMIANTE DE RIPARINA II EM MODELO DE DISLIPIDEMIA INDUZIDA POR POLOXAMER 407 EM CAMUNDONGOS	65
CAPÍTULO VI - PARAMETRIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA E BIOPROSPECÇÃO COMPUTACIONAL DE MOLÉCULAS DE EXTRATOS NATURAIS.....	76
CAPÍTULO VII - PROPRIEDADES TOXICOLÓGICAS: AVALIAÇÃO DE CONSTITUINTES NATURAIS USANDO BIOLOGIA COMPUTACIONAL	91
CAPÍTULO VIII - EFEITOS DA CURCUMINA NA SINTOMATOLOGIA DA SÍNDROME PRÉ MENSTRUAL	99
CAPÍTULO IX - PROPRIEDADES NEUROPROTETORAS DA <i>BACOPA MONNIERI</i> : UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	121
CAPÍTULO X - EFICÁCIA DO <i>SAW PALMETTO</i> NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGÊNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA	129
CAPÍTULO XI - AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DO <i>SYZYGIUM CUMINI</i> (JAMELÃO): UMA REVISÃO NARRATIVA.....	136
CAPÍTULO XII - OS EFEITOS BENÉFICOS DA <i>CAMELLIA SINENSIS</i> NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DA OBESIDADE.....	146
CAPÍTULO XIII - PLANTAS MEDICINAIS E DOENÇAS CRÔNICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA PARA ESTIMULAR NOVAS PESQUISAS	155
CAPÍTULO XIV - O EFEITO DO <i>PANAX GINSENG</i> NA PRIVAÇÃO DE SONO: UMA REVISÃO NARRATIVA.....	170
CAPÍTULO XV - USO DA <i>MOURIRI PUSA</i> E <i>ELLIPTICA</i> NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS GÁSTRICOS: REVISÃO DE LITERATURA.....	180
CAPÍTULO XVI - BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS DA CURCUMINA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM PANORAMA GERAL DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	190

CAPÍTULO XVII - AÇÃO NEUROPROTETORA DE COMPOSTOS NATURAIS DERIVADOS DA <i>CARICA PAPAYA</i>	197
CAPÍTULO XVIII - EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS DO ANETOL, UM COMPONENTE DE ÓLEOS ESSENCIAIS, EM MODELOS EXPERIMENTAIS: UMA REVISÃO	204
CAPÍTULO XIX - O PAPEL DO EUGENOL EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS NO TRATO GASTROINTESTINAL E POTENCIAL USO NA SEPSE: UMA REVISÃO	221
CAPÍTULO XX - PALMITOILETANOLAMIDA (PEA): POTENCIAL TERAPÊUTICO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E NEUROINFLAMATÓRIAS	238
CAPÍTULO XXI - MECANISMOS DE AÇÃO NEUROPROTETORA DA QUERCETINA E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	247
CAPÍTULO XXII - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS ETANOLICOS DE RASURAS DA <i>MATRICARIA RECUTITA L.</i>	254
CAPÍTULO XXIII - EFEITOS ANTICONVULSIVANTES DE PLANTAS MEDICINAIS EM CAMUNDONGOS INDUZIDOS A EPILEPSIA COM PENTILENOTETRAZOL: UMA REVISÃO DE LITERATURA NARRATIVA.....	268
CAPÍTULO XXIV - EFEITO NEUROPROTETOR DO HONOKIOL: UMA REVISÃO DOS MECANISMOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	281
CAPÍTULO XXV - HONOKIOL: DA MEDICINA TRADICIONAL ÀS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS MODERNAS.....	290
CAPÍTULO XXVI - OS FUNDAMENTOS DO RESVERATROL: ESTRUTURA, EFEITOS BIOLÓGICOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS	303
CAPÍTULO XXVII - O PAPEL DO RESVERATROL NO TRANSTORNO DEPRESSIVO	313
CAPÍTULO XXVIII - <i>MORINGA OLEIFERA LAM</i> : UMA ABORDAGEM NARRATIVA SOBRE O COMPOSTO HETEROSÍDEO MONOACETILADO 4-(4'-O-ACETIL-ALRAMNOPIRANOSILOXI) BENZIL ISOTIOCIANATO (MFLC-1) ISOLADO DO ÓLEO E OS SEUS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO ANTICÂNCER	321
CAPÍTULO XXIX - AÇÕES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA ALFA,BETA-AMIRINA OBTIDA DA <i>PROTIUM HEPTAPHYLLUM</i>	334
CAPÍTULO XXX - ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS E USO POPULAR DO <i>CYMBOPOGON CITRATUS</i> : UMA REVISÃO SOBRE PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS	343
CAPÍTULO XXXI - EFEITOS BENÉFICOS DO <i>CROTON LECHLERI</i> MULL. ARG.: UMA REVISÃO NARRATIVA	359
CAPÍTULO XXXII - POTENCIAL TERAPÊUTICO E FARMACOLÓGICO DA <i>EGLITES VISCOSA</i> : UMA REVISÃO NARRATIVA	370
CAPÍTULO XXXIII - <i>HIMATANTHUS DRASTICUS</i> : UMA REVISÃO DAS SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS E SEU POTENCIAL CLÍNICO	377

EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO EXTRATO ETANÓLICO DO FRUTO DE *MOURIRI PUSA* EM MODELO ANIMAL

ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF *MOURIRI PUSA* FRUIT IN AN ANIMAL MODEL

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-1

Iara Késsila Milhome Vasconcelos¹
Renê Felipe de Freitas²
Madna Costa Freitas³
David Ribeiro Fontenele²
Cláudio Costa dos Santos⁴
Ana Maria Sampaio Assreuy⁵
Gislei Frota Aragão⁶

¹ Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

³ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

⁴ Doutor em Química Orgânica. Professor Associado do Centro de Engenharias. Universidade Federal Rural do Semi-Árido - UFERSA

⁵ Doutora em Farmacologia. Professora Emérita do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológica – PPGCF/UECE

⁶ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A *Mouriri pusa* é utilizada popularmente para alívio da dor, especialmente dor estomacal. O objetivo deste estudo foi de investigar os efeitos do extrato etanólico do fruto de *M. pusa* (EEMP) na nocicepção em camundongos *Swiss* fêmeas. Os animais foram divididos em quatro grupos e receberam EEMP (50, 150 ou 300 mg/kg) ou salina via intraperitoneal, sendo submetidos a testes comportamentais: campo aberto, contorção abdominal induzida por ácido acético, formalina e placa quente. Ao final, os cérebros foram removidos para análises neuroquímicas. No campo aberto, EEMP na dose de 300 mg/kg reduziu a locomoção ($30,86 \pm 1,65$), e em todas as doses diminuiu o número de levantamentos. No teste de contorções abdominais, nas doses de 50 e 150 mg/kg aumentou o tempo de latência para a primeira contorção ($175 \pm 50,63$) e em todas as doses reduziu o número total de contorções. No teste da formalina, o EEMP em todas as doses reduziu os comportamentos relacionados à dor nas duas fases, com destaque para a dose de 300 mg/kg, que exibiu redução na fase inflamatória ($24,50 \pm 2,10$). No teste da placa quente, as doses de 150 e 300 mg/kg o EEMP

aumentou o tempo de latência em resposta à dor térmica. O EEMP também aumentou as concentrações de GSH, indicando efeito antioxidante, sem alterar as de MDA. Esses achados sugerem que o EEMP possui as propriedades antinociceptiva, antioxidante e anti-inflamatória, atribuídas às antocianinas e polifenóis presentes no fruto, podendo ser uma potencial intervenção terapêutica para dores, justificando estudos adicionais.

Palavras-chave: *Mouriri pusa*. Antinocicepção. Estresse oxidativo. Efeito central.

ABSTRACT

Mouriri pusa (Melastomataceae) is popularly used for pain relief, especially for stomach pain. The aim of this study was to investigate the effects of the ethanolic extract of *M. pusa* fruit (EEMP) on nociception in female *Swiss* mice. The animals were divided into four groups and received EEMP (50, 150, or 300 mg/kg) or saline intraperitoneally, undergoing behavioral tests: open field, acetic acid-induced abdominal writhing, formalin, and hot plate. At the end, the brains were removed for

neurochemical analyses. In the open field test, EEMP at 300 mg/kg reduced locomotion (30.86 ± 1.65), and at all doses decreased the number of rearings. In the writhing test, EEMP at 50 and 150 mg/kg increased the latency time to the first writhing (175 ± 50.63), and at all doses reduced the number of writhings. In the formalin test, EEMP at 50, 150, and 300 mg/kg doses reduced pain-related behaviours in both phases, and at 300 mg/kg showed significant reduction in the inflammatory phase (24.50 ± 2.10). In the hot plate test, EEMP only at 150 and 300 mg/kg increased the latency

time in response to thermal pain. EEMP also increased GSH levels, indicating antioxidant effects, without altering that of MDA. These findings suggest that EEMP possesses antinociceptive, antioxidant, and anti-inflammatory properties, ascribed for the anthocyanins and polyphenols present in the fruit, potentially representing a therapeutic intervention for pain, warranting further studies.

Keywords: *Mouriri pusa*. Antinociception. Oxidative stress. Central effect.

1. INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou similar àquela relacionada a danos teciduais reais ou potenciais (Raja *et al.*, 2020). Pela presença do componente emocional nessa definição, a percepção de sinais dolorosos em animais é denominada de nocicepção, sendo o termo “dor” atribuído apenas para seres humanos (Hellebrekers, 2002).

Os opioides exógenos, embora sejam amplamente empregados como principais agentes farmacológicos para o tratamento da dor aguda, perioperatória e crônica grave, têm sido associados a uma série de efeitos adversos, incluindo tolerância analgésica, hiperalgesia paradoxal, náuseas, vômitos, constipação, depressão respiratória e propensão ao vício (Inturrisi, 2002; Streicher; Bilsky, 2017; Volkow; Mclellan, 2016). Esta realidade aponta para a necessidade de se estudar novos agentes terapêuticos para analgesia, com particular ênfase para os produtos naturais, que guiados pelo conhecimento etnofarmacológico podem resultar em contribuições significativas para a inovação de medicamentos.

Nesse contexto, a espécie *Mouriri pusa* Gardner (Melastomataceae) conhecida popularmente como puçá-preto ou jabuticaba-do-cerrado, destaca-se como uma planta amplamente empregada na medicina popular para o tratamento de úlceras gástricas e gastrites. (Andreo *et al.*, 2006). Um estudo realizado com a epicatequina, presente nas folhas desta planta mostrou atividade anti-inflamatória, agindo na prevenção e tratamento de colite ulcerativa em ratos com diminuição da isoforma induzida da enzima ciclooxigenase COX-2 (Vasconcelos, 2009).

Embora a *M. pusa* seja amplamente utilizada na medicina popular, pela presença de constituintes bioativos importantes em sua composição, há escassez de trabalhos científicos publicados que explorem seu potencial farmacológico. Além disso, o estudo da *M. pusa*

contribui para a valorização da biodiversidade brasileira e para o desenvolvimento de produtos naturais com valor agregado. Desta forma, este estudo foi conduzido com o objetivo de investigar os efeitos do extrato etanólico do fruto de *Mouriri pusa* (EEMP) na nocicepção em camundongos, avaliando respostas comportamentais e nociceptivas.

2. METODOLOGIA

2.1. ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Os animais foram utilizados de acordo com o Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (National Research Council, 2011), adotados pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (CEUA–UECE), registrado sob o número 31032.004106/2024-14.

Foram usados 25 camundongos (*Mus musculus*) da linhagem *Swiss*, com peso corporal entre 25 e 30 gramas, provenientes do biotério do Centro Universitário Christus – Unichristus. Os animais foram alojados em caixas-moradias (41 cm x 34 cm x 16 cm) em sala de quarentena do Instituto Superior de Ciências Biomédicas (ISCB) da Universidade Estadual do Ceará (UECE), onde foram mantidos em condições controladas de temperatura a 26 ± 2 °C, com ciclo de iluminação de 12/12 h de luz/escuro, e acesso a água e ração ad libitum, exceto durante os curtos períodos de teste.

2.2. GRUPOS DE EXPERIMENTAÇÃO E TRATAMENTO

Os camundongos foram divididos randomicamente em quatro grupos de 6 a 7 animais, organizados da seguinte forma: um grupo controle tratado com salina estéril (0,9% NaCl) e três grupos tratados com o EEMP nas doses de 50, 150 e 300 mg/kg. O extrato da planta foi dissolvido em água destilada e o tratamento de todos os grupos se deu de forma aguda, durante 3 dias (dois dias reservados aos testes comportamentais e um para testes neuroquímicos) por via intraperitoneal (i.p.) com intervalo de 24 horas.

Ao final dos protocolos, os camundongos foram sacrificados por decapitação, seguida pela remoção imediata dos cérebros, que foram colocados sobre papel alumínio em placa de Petri resfriada com gelo. Após a dissecação, realizada sob resfriamento, os tecidos retirados foram colocados em microtubos tipo Eppendorf, devidamente identificados, pesados e armazenados a -80°C até a realização dos testes neuroquímicos.

2.3. TESTES COMPORTAMENTAIS

No primeiro e segundo dia, após 30 minutos da realização do tratamento, os animais foram submetidos aos seguintes testes comportamentais: campo aberto; contorção abdominal induzida por ácido acético; formalina e placa quente. Durante a realização dos testes, entre um animal testado e outro, os aparatos foram higienizados com solução de álcool a 5% a fim de minimizar os efeitos dos odores produzidos pelo animal anterior sobre o novo animal em teste.

2.3.1. Teste do campo aberto

Esse teste é utilizado como *screening* inicial para avaliar a atividade locomotora e exploratória dos roedores. O campo aberto consiste em um aparato feito de acrílico (paredes transparentes e piso preto, 30 x 30 x 15 cm) dividido em 9 quadrantes iguais. Os animais, um por vez, foram colocados no centro do aparato onde permaneceram durante 5 minutos. O primeiro minuto foi utilizado para adaptação do animal ao ambiente. Os parâmetros observados foram: número de cruzamentos com as quatro patas, utilizado para avaliar a atividade exploratória dos animais (movimentação espontânea), número de comportamentos de autolimpeza (*grooming*) e o número de elevações sobre duas patas sem o apoio nas paredes de acrílico do aparato (*rearing*), todos registrados durante 4 minutos (Archer, 1973).

2.3.2. Teste de Contorção Abdominal Induzida por Ácido Acético

O teste foi realizado de acordo com o método descrito por Collier *et al.* (1968) com adaptações, para avaliação da atividade antinociceptiva. Dessa forma, foi aplicado, em cada animal uma solução de ácido acético a 1% em água destilada (0.1 mL/10 g) por via i.p., capazes de induzir contrações da musculatura abdominal e/ou alongamento dos membros posteriores (Vacher; Duchéne-Marullaz; Barbot, 1964). Na sequência, os animais foram colocados individualmente em caixas transparentes de polietileno para que fossem analisados, durante 5 minutos, os parâmetros de tempo de latência até a primeira contorção e o total de contorções efetuadas ao longo do tempo do teste.

2.3.3. Teste da Formalina

O teste de formalina consiste na aplicação de 20 µL de formalina a 2,5% (0.92% formaldeído) por via subplantar na pata posterior direita dos animais. O tempo decorrido até a manifestação de comportamentos como lambar, sacudir ou morder a pata que recebeu a

formalina (*flinches*), foi cronometrado em duas fases: a primeira de 0 a 5 minutos, referente à fase neurogênica da nocicepção, e a segunda de 15 a 30 minutos, representando a fase inflamatória da nocicepção (Gouveia *et al.*, 2011).

2.3.4. Teste da Placa Quente

O teste avaliou a atividade antinociceptiva central, no qual o animal é colocado em uma superfície metálica aquecida a $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e mantido no local por um cilindro de plástico transparente. O objetivo do teste é medir o tempo de latência, ou seja, o intervalo até o animal mostrar desconforto, como levantar ou lamber a pata, que é registrado manualmente com um cronômetro (Mulder; Pritchett, 2004).

2.4. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO

Após a execução dos testes comportamentais, os homogenatos dos cérebros foram preparados em tampão fosfato de sódio (pH = 7,4) para a realização dos testes neuroquímicos no terceiro dia.

O grau de peroxidação lipídica nos tecidos foi medido através da determinação das concentrações de espécies reativas que reagem com ácido tiobarbitúrico (TBARS), como o malondialdeído (MDA) (Huong *et al.*, 1998). Inicialmente, as amostras foram homogeneizadas em tampão fosfato 150 mM e submetidas à centrifugação (13.000 rpm por 15 min a 4°C), resultando na coleta do sobrenadante. Em seguida, 63 μL desse sobrenadante foram combinados com 100 μL de ácido perclórico a 35%, em microtubos tipo Eppendorf, sendo posteriormente centrifugados a 7.000 rpm por 15 min a 4°C . Posteriormente, foram retirados 150 μL do sobrenadante, aos quais foram acrescentados 50 μL de ácido tiobarbitúrico a 1,2%. As amostras foram aquecidas em banho-maria a 95°C por 30 min. A seguir, 150 μL das amostras aquecidas foram adicionadas aos poços de uma placa de microtitulação. A quantificação do MDA foi determinada por um leitor de placas, medindo a absorbância a 535 nm. Os resultados foram expressos como unidades de μg MDA/g de tecido (Ohkawa; Ohishi; Yagi, 1979).

2.5. DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE GLUTATIONA REDUZIDA (GSH)

Os teores de GSH foram avaliados para estimar defesas endógenas contra o estresse oxidativo. O método é baseado na reação de reagente de Ellman (DTNB), com grupos tiol livres. Os homogenatos do tecido cerebral foram misturados com água destilada e ácido

tricloroacético (TCA) a 50%, agitados e, em seguida, centrifugados a 3.000 rpm por 15 min a 4° C. O sobrenadante foi retirado e combinado com o tampão Tris-HCl 0,4 M em pH alcalino (8,9) e DTNB 0,01M. Após 1 minuto da reação, a leitura foi feita em leitor de placas com absorvância de 412 nm. A concentração de GSH foi quantificada em µg de GSH/g de tecido, utilizando uma curva padrão (Sedlak; Lindsay, 1968).

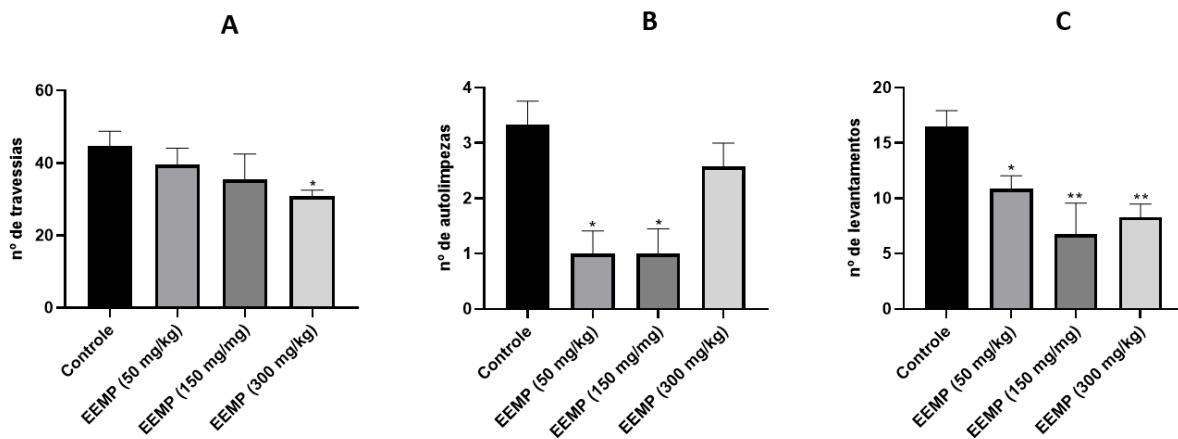
2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em valores como média + erro padrão da média (SEM) ou quando necessário, média com intervalo de confiança. Após a determinação da normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk, as diferenças estatísticas com respectivos graus de significância foram obtidas pela aplicação da análise de variância (ANOVA) “one-way” (dados paramétricos) seguido do teste de Dunnett para valores de $p < 0,05$. Para os dados não paramétricos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste post-hoc de Dunn. As análises foram realizadas no programa GraphPad Prism versão 9.0.

3. RESULTADOS

Os resultados obtidos por meio do teste de campo aberto, mostraram que na maior dose (300 mg/kg) o EEMP reduziu a exploração do ambiente, evidenciada pela diminuição do número de travessias, quando comparado ao grupo controle ($30,86 \pm 1,65$ vs. $44,83 \pm 3,98$). No entanto, nenhum efeito foi observado nas doses menores (50 e 150 mg/kg) (FIGURA 1A). Em relação ao número de autolimpezas, observou-se diminuição destas pelo EEMP nas doses de 50 e 150 mg/kg em comparação ao grupo controle ($1 \pm 0,40$; $1 \pm 0,44$ vs. $3,33 \pm 0,42$). Entretanto, na dose de 300 mg/kg não apresentou diferença (FIGURA 1B). Já em relação ao número de levantamentos, em todas as doses o EEMP (50, 150 e 300 mg/kg) diminuiu esse comportamento ($10,83 \pm 1,95$; $6,75 \pm 2,81$; $8,28 \pm 1,19$ vs. $16,50 \pm 1,43$) (FIGURA 1C).

Figura 1 – Teste de campo aberto

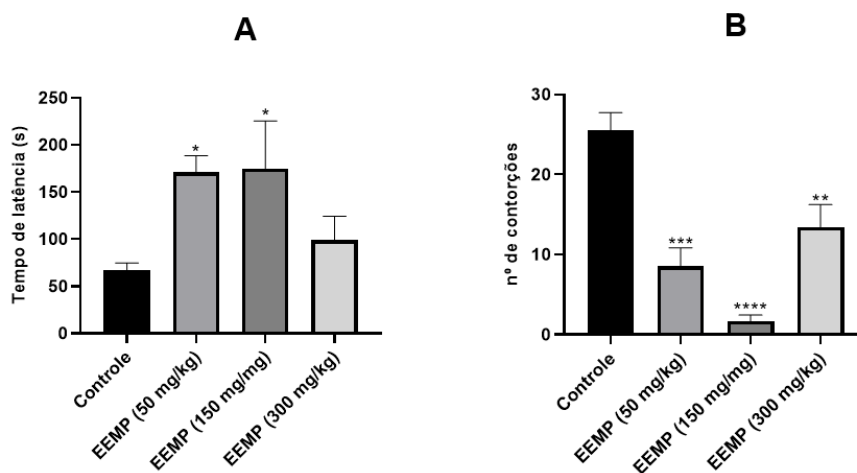


Fonte: Autoria própria.

Figura 1. Nº de travessias (A), nº de autolimpezas (B) e nº de levantamentos (C). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. ANOVA seguido de Dunnett para dados paramétricos em C e Teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunns para dados não paramétricos em A e B. Valores significativos: (*) $p < 0,05$ e (**) $p < 0,01$.

O EEMP no teste de contorções abdominais apresentou expressivo efeito antinociceptivo. No tempo de latência, primeiro parâmetro avaliado, que considera o tempo até a primeira contorção, observou-se que em duas doses o EEMP, promoveu aumento significativo comparado ao grupo controle. Na dose de 150 mg/kg apresentou a maior elevação ($175 \pm 50,63$ vs. $66,83 \pm 8,10$), seguida da dose de 50 mg/kg ($171 \pm 17,55$ vs. $66,83 \pm 8,10$) (FIGURA 2A). O efeito do EEMP sobre o número de contorções, se manifestou nas doses de 50, 150 e 300 mg/kg apresentando reduções significativas ($8,50 \pm 2,34$; $1,66 \pm 0,76$; $13,43 \pm 2,80$ vs. $25,50 \pm 2,47$). Tais resultados, corroboram a influência antinociceptiva do EEMP no modelo de estímulo químico de dor (FIGURA 2B).

Figura 2 – Teste de contorção abdominal induzida por ácido acético

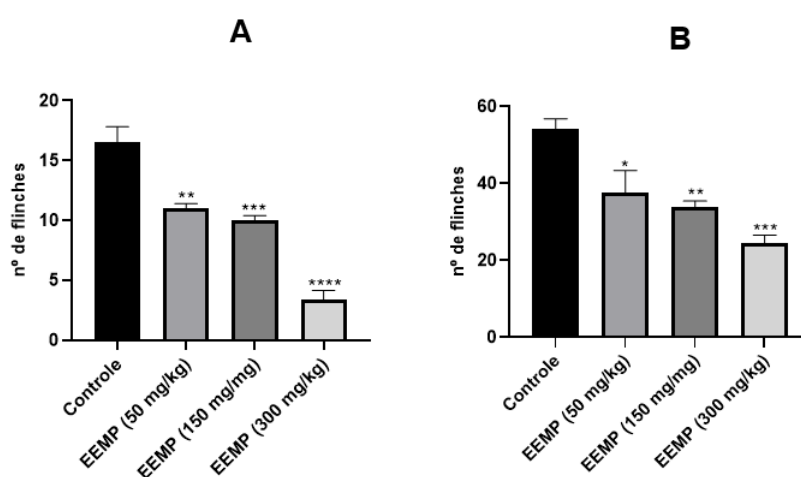


Fonte: Autoria própria.

Figura 2. Tempo de latência em segundos (A), nº de contorções (B). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. ANOVA seguido de Dunnett. Valores significativos: (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$, (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$.

No teste da formalina foi observado que durante a fase neurogênica, o EEMP nas três doses (50, 150 e 300 mg/kg), efeito inibitório em relação ao controle ($11 \pm 0,40$; $10 \pm 0,40$; $3,40 \pm 0,74$ vs. $16,50 \pm 1,32$) (FIGURA 1A). O mesmo ocorreu quando avaliado a fase inflamatória, na qual obteve-se diminuição dos comportamentos nociceptivos quando comparado ao controle. Na dose de 50 mg/kg o EEMP reduziu em 30,86% ($37,50 \pm 5,86$ vs. $54,25 \pm 2,59$), na de 150 mg/kg em 30,42% ($37,75 \pm 1,70$ vs. $54,25 \pm 2,59$), e na maior dose (300 mg/kg), em 54,83% ($24,50 \pm 2,10$ vs. $54,25 \pm 2,59$) (FIGURA 3B).

Figura 3 – Teste de formalina

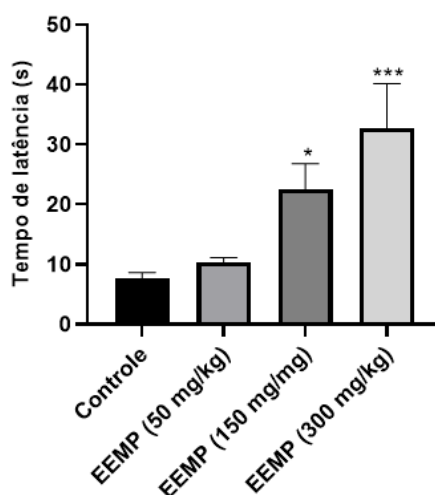


Fonte: Autoria própria.

Figura 3. Fase neurogênica (A) e fase inflamatória (B). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. ANOVA seguido de Dunnett. Valores significativos: (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$, (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$

Os resultados do teste da placa quente revelaram uma influência significativa do EEMP na resposta à dor térmica. Nas doses de 150 e 300 mg/kg observou-se aumento significativo no tempo de latência ($22,50 \pm 4,32$; $32,71 \pm 7,45$ vs. $7,66 \pm 0,98$) enquanto na dose de 50 mg/kg não apresentou diferença comparada ao grupo controle (FIGURA 4).

Figura 4 – Teste da placa quente

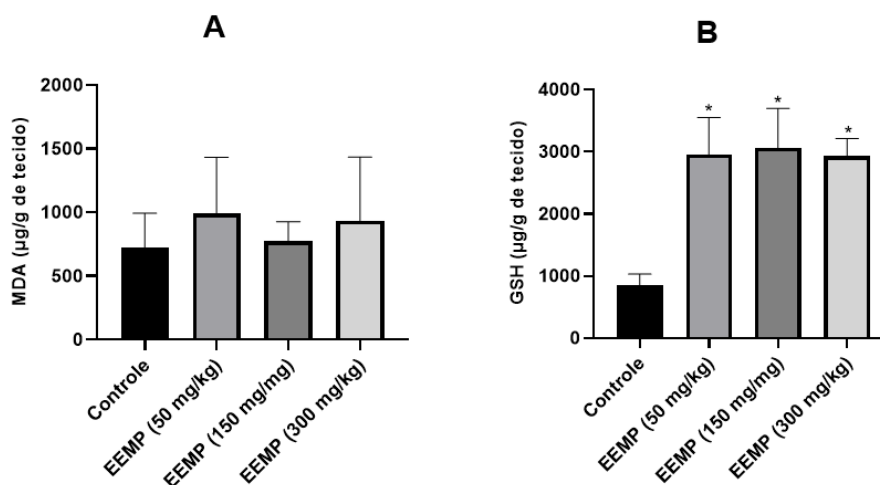


Fonte: Autoria própria.

Figura 4. Tempo de latência em segundos. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunns. Valores significativos: (*) $p < 0,05$ e (***) $p < 0,001$.

Os resultados da dosagem de MDA no cérebro dos animais tratados com EEMP indicaram não haver diferenças significativas sobre o marcador de peroxidação lipídica (MDA) em comparação ao grupo controle (FIGURA 5A). Porém, foi observado aumento significativo nos teores de GSH nos grupos tratados com o EEMP nas doses de 50, 150 e 300 mg/kg (2954 \pm 598; 3059 \pm 639; 2929 \pm 281 vs. 854 \pm 176,8) (FIGURA 5B).

Figura 5 – Balanço redox



Fonte: Autoria própria.

Figura 5. Teores de malondialdeído (A) e de glutatona reduzida (B) no cérebro. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. ANOVA seguido de Dunnett para dados paramétricos em A e Teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunns para dados não paramétricos em B. Valores significativos: (*) $p < 0,05$.

4. DISCUSSÃO

Rufino *et al.* (2010), em seu estudo sobre compostos bioativos de 18 frutas tropicais do Brasil, destacaram que o fruto do puçá-preto é uma excelente fonte de antocianinas totais (103 mg/100 g). Além disso, ele apresenta altos níveis de polifenóis, com 868 mg GAE/100 g em matéria fresca e 2638 mg GAE/100 g em matéria seca. Esses achados podem fornecer uma base sólida para explicar os efeitos observados no presente estudo com o extrato etanólico do fruto de *Mouriri pusa*, uma vez que essas substâncias possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias amplamente documentadas.

No teste de campo aberto, a dose maior do EEMP (300 mg/kg) reduziu significativamente a exploração do ambiente, evidenciada pela diminuição do número de travessias. A redução do número de autolimpezas nas doses de 50 e 150 mg/kg e do número de levantamentos em todas as doses sugerem efeito ansiolítico. Este efeito pode ser atribuído à ação das antocianinas, que têm demonstrado potencial neuroprotetor e modulador do comportamento, influenciando a atividade de neurotransmissores no cérebro, como a serotonina, dopamina e noradrenalina que desempenham um papel crucial na regulação do humor e da ansiedade (Williams; Spencer, 2012).

No teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, em todas as doses o EEMP apresentou efeitos antinociceptivos significativos, aumentando o tempo de latência para a primeira contorção e reduzindo o número total de contorções. Na dose de 150 mg/kg observou-se aumento de aproximadamente 161,88% no tempo de latência e uma redução de 93,49% no número de contorções. Estes efeitos podem ser atribuídos às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes das antocianinas e polifenóis presentes no EEMP (Hribar; Ulrih, 2014; Liu *et al.*, 2021). As antocianinas inibem vias inflamatórias como a NF- κ B e reduzem a produção de mediadores inflamatórios como IL-6 e iNOS, resultando em menor dor e inflamação (Bendokas *et al.*, 2020).

No teste da formalina, o EEMP reduziu significativamente o comportamento nociceptivo tanto na fase neurogênica quanto na fase inflamatória em todas as doses testadas. A ação do EEMP na redução da nocicepção pode estar ligada a presença de polifenóis no fruto, que possuem efeitos anti-inflamatórios ao reduzir a produção de moléculas pró-inflamatórias e promover uma resposta imunológica mais equilibrada, podendo auxiliar na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias crônicas (Zhang; Tsao, 2016). Além disso,

a capacidade das antocianinas de atravessar a barreira hematoencefálica e exercer efeitos protetores no tecido nervoso também pode contribuir para esses resultados (Hribar; Ulrih, 2014).

No teste da placa quente, apenas nas doses de 150 e 300 mg/kg o EEMP mostrou aumento significativo no tempo de latência, indicando efeito antinociceptivo causada por estímulo térmico. Este efeito pode estar relacionado às propriedades antioxidantes das antocianinas, que podem neutralizar diretamente espécies reativas de oxigênio (ROS) e estimular indiretamente a atividade de enzimas antioxidantes, reduzindo a sensibilização nociceptiva. Visto que as ROS melhoram a transmissão nociceptiva não apenas no local do dano inicial, mas também no nível da medula espinhal em resposta ao aumento das transmissões nociceptivas após lesões periféricas (Bendokas et al., 2020; Zarpelon *et al.*, 2016). Isso destaca a importância de compostos antioxidantes como as antocianinas na modulação da dor e inflamação, e sugere que o EEMP não apenas alivia a dor térmica, mas também pode ter potencial terapêutico na gestão de condições dolorosas associadas ao estresse oxidativo e à inflamação.

A análise da dosagem de MDA revelou que não houve diferenças significativas entre os grupos tratados com EEMP e o grupo controle, sugerindo que o extrato não induziu aumento expressivo na peroxidação lipídica nos tecidos cerebrais. Por outro lado, os teores significativamente elevados de GSH nos grupos tratados com EEMP indicam efeito antioxidante do extrato. A proteção contra a peroxidação lipídica e a melhoria nos teores de GSH são consistentes com a capacidade dos polifenóis de proteger os lipídios da oxidação e manter a integridade das membranas celulares (Ozgová; Hermanek; Gut, 2003). Isso pode ser corroborado mais uma vez pelo estudo de Rufino *et al.* (2010), que ao analisar a atividade antioxidante do fruto do puçá-preto relevou que o mesmo possui significativa atividade antioxidante evidenciada nos ensaios de DPPH (EC50 de 414 g/g DPPH), ABTS (I 1237 μmol Trolox/g), FRAP (2502 μmol Fe2SO4/g) e descoloração do β -caroteno (inibição de oxidação >70%).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo demonstrou a elevada eficácia antinociceptiva e ansiolítica do EEMP, especialmente nas doses de 150 mg/kg e 300 mg/kg, que pode ser atribuída as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias dos constituintes presentes no fruto da *Mouriri pusa*, tais

como antocianinas e outros polifenóis, uma vez que desempenham papel crucial na modulação de vias inflamatórias e oxidativas, contribuindo para a redução da dor. Portanto, O EEMP nas doses de 150 mg/kg e 300 mg/kg pode representar promissora intervenção terapêutica para condições associadas à dor, justificando estudos adicionais para elucidar seus mecanismos de ação e potencial clínico.

REFERÊNCIAS

- ANDREO, M. A.; BALLESTEROS, K. V. R.; HIRUMA-LIMA, C. A.; ROCHA, L. R. M.; BRITO, A. R. M. S.; VILEGAS, W. Effect of Mouriri pusa extracts on experimentally induced gastric lesions in rodents: role of endogenous sulfhydryls compounds and nitric oxide in gastroprotection. **Journal of ethnopharmacology**, v. 107, n. 3, p. 431–441, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.001>.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behavior**, v. 21, n. 2, p. 205-35, 1973. DOI: 10.1016/s0003-3472(73)80065-x.
- BENDOKAS, V.; STANYS, V.; MAZEIKIENE, I.; TRUMBECKAITE, S.; BANIENE, R.; LIOBIKAS, J. Anthocyanins: From the Field to the Antioxidants in the Body. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 819, 2020. DOI: 10.3390/antiox9090819.
- COLLIER, H. O. J.; DINNEEN, L. C.; JOHNSON, C. A.; SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, v. 32, n. 2, p. 295-310, fev. 1968. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00973.x.
- GOUVEIA, M.G.S.; XAVIER, M.A.; BARRETO, A.S.; GELAIN, D.P.; SANTOS, J.P.A.; ARAÚJO, A.A.S.; SILVA, F.A.; QUINTANS, J.S.; AGRA, M.F.; CABRAL, A.G.S.; TAVARES, J.F.; SILVA, M.S.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J. Antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory properties of the ethanolic extract of *Combretum duarceanum* in rodents. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 11, p. 1389-1396, 2011. DOI: 10.1186/1472-6882-13-195.
- HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. p. 69-79.
- HUONG, N.T.; MATSUMOTO, K.; KASAI, R.; YAMASAKI, K.; WATANABE, H. In vitro antioxidant activity of vietnamese ginseng saponin and its components. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 21, p. 978–981, 1998. DOI: 10.1248/bpb.21.978.
- HRIBAR, U.; ULRICH, N. P. The metabolism of anthocyanins. **Current drug metabolism**, v. 15, n. 1, p. 3-13, 2014. DOI: 10.2174/1389200214666131211160308.
- INTURRISI, C. E. Clinical pharmacology of opioids for pain. **The Clinical Journal of Pain**, v. 18, n., p. 3-13, jul. 2002. DOI: 10.1097/00002508-200207001-00002.

- LIU, J.; ZHOU, H.; SONG, L.; YANG, Z.; QIU, M.; WANG, J.; SHI, S. Anthocyanins: promising natural products with diverse pharmacological activities. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3807, 2021. DOI: 10.3390/molecules26133807.
- MULDER, G. B.; PRITCHETT, K. Rodent analgesiometry: the hot plate, tail flick and Von Frey hairs. **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, v. 43, n. 3, p. 54-55, 2004.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Guide for the care and use of laboratory animals**. 8. ed. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011.
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, jun. 1979.
- OZGOVÁ, Š.; HEŘMÁNEK, J.; GUT, I. Different antioxidant effects of polyphenols on lipid peroxidation and hydroxyl radicals in the NADPH-, Fe-ascorbate-and Fe-microsomal systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 66, n. 7, p. 1127-1137, 2003. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00425-8.
- RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M.; FINNERUP, N. B.; FLOR, H.; GIBSON, S.; KEEFE, F. J.; MOGIL, J. S.; RINGKAMP, M.; SLUKA, K. A.; SONG, X. J.; STEVENS, B.; SULLIVAN, M. D.; TUTELMAN, P. R.; USHIDA, T.; VADER, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, set. 2020. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- RUFINO, M. S. M.; ALVES, R. E.; BRITO, E. S.; PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F.; MANCINIHI-FILHO, J. Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food chemistry**, v. 121, n. 4, p. 996-1002, 2010. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.01.037.
- SEDLAK, J.; LINDSAY, R. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Anal Biochem**, v. 25, p. 192-205, 1968. DOI: 10.1016/0003-2697(68)90092-4.
- STREICHER, J. M.; BILSKY, E. J. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists for the treatment of opioid-related side effects: mechanism of action and clinical implications. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 31, n. 6, p. 658-669, 25 set. 2017. DOI: 10.1177/0897190017732263.
- VACHER, J.; DUCHÉNE-MARULLAZ, P.; BARBOT, P. A propos de quelques produits usuels Comparaison de deux méthodes d'étude des analgésiques. **Medicina Experimentalis**, v. 11, n. 1, p. 51-58, 1964.
- VASCONCELOS, P. C. de P. **Efeito da (-) - epicatequina presente nas folhas Mouriri pusa Gardn. (Melastomataceae) na prevenção e tratamento de colite ulcerativa em ratos**. 2009. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Botucatu, 2009.

VOLKOW, N. D.; MCLELLAN, A. T. Opioid abuse in chronic pain — misconceptions and mitigation strategies. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 13, p. 1253-1263, 31 mar. 2016. DOI: 10.1056/NEJMra1507771.

WILLIAMS, R. J.; SPENCER, J. P. E. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. **Free Radical Biology and medicine**, v. 52, n. 1, p. 35-45, 2012. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.010.

ZARPELON, A. C.; RODRIGUES, F. C.; LOPES, A. H.; COSTA, F. B.; SOUSA, M. R.; BARBOSA, C. M.; ANDRADE, S. M.; CUNHA, T. M.; VALE, M. L.; GUIMARÃES, A. G.; QUINTÃO, N. L. M. The sesquiterpene *arnesol inhibits neutrophil migration and inflammatory hypernociception via inhibition of CXCL1 and CXCL2 chemokines and MMP-9 activity. **The Journal of Natural Products**, v. 82, n. 9, p. 2430-2440, 2019. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00310.

CAPÍTULO II

EFEITO NEUROPROTETOR DO ÓLEO ESSENCIAL DAS SEMENTES DE *CARICA PAPAYA L.* SOBRE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CAMUNDONGOS *SWISS*

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF *CARICA PAPAYA L.* SEED ESSENTIAL OIL ON BEHAVIORAL ALTERATIONS AND OXIDATIVE STRESS IN *SWISSMICE*

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-2

Renê Felipe de Freitas¹
Iara Késsila Milhome Vasconcelos²
Madna Costa Freitas³
David Ribeiro Fontenele¹
Claudio Costa dos Santos⁴
Francisco Glerison da Silva Nascimento⁵
Edna Maria Camelo Chaves⁶
Gislei Frota Aragão⁷

¹ Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

⁴ Doutor em Química Orgânica. Professor Associado da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

⁵ Doutor em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁶ Doutora em Farmacologia. Professora Adjunta da Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁷ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

A neurotoxicidade causada pela cisplatina, um quimioterápico amplamente utilizado, é um efeito adverso associado à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando a estresse oxidativo, danos neuronais e disfunções comportamentais. Para mitigar esses efeitos, substâncias naturais como o óleo essencial das sementes de *Carica papaya L.* (OECP) têm sido estudadas devido às suas propriedades farmacológicas. Este estudo avalia o potencial neuroprotetor do óleo essencial das sementes de *C. papaya L.* (OECP) em camundongos *Swiss*, machos e fêmeas, submetidos à neurotoxicidade induzida pela cisplatina. Foram utilizados 32 camundongos divididos em quatro grupos experimentais: controle; cisplatina + água destilada; cisplatina + OECP 10 mg/kg e cisplatina + OECP 100 mg/kg. O modelo de neurotoxicidade foi induzido com cisplatina (10 mg/kg, i.p.), e o

tratamento com OECP foi administrado por via oral por sete dias (D1-D7). Testes comportamentais, incluindo campo aberto, rotarod, esQUIVA ativa e placa quente, foram realizados para avaliar atividade locomotora, coordenação motora, memória aversiva e nocicepção, respectivamente. Após isso, os animais foram eutanasiados e tiveram seus cérebros retirados para análises *ex-vivo* de biomarcadores de estresse oxidativo, através de níveis de malondialdeído (MDA) e glutathiona reduzida (GSH). Os resultados indicaram que o tratamento com OECP atenuou déficits comportamentais e reduziu os níveis de MDA e preservou o GSH no cérebro. Os grupos tratados com OECP apresentaram melhoras significativas em comparação com o grupo cisplatina, sugerindo uma ação antioxidante e anti-inflamatória do óleo essencial.

Palavras-chave: Cisplatina. OECP. Comportamento. Estresse oxidativo. Neuroproteção.



ABSTRACT

The neurotoxicity caused by cisplatin, a widely used chemotherapeutic agent, is an adverse effect associated with the generation of reactive oxygen species (ROS), leading to oxidative stress, neuronal damage, and behavioral dysfunctions. To mitigate these effects, natural substances like the essential oil of *Carica papaya* L. seeds (EOCP) have been studied due to their pharmacological properties. This study evaluates the neuroprotective potential of the essential oil of *C. papaya* L. seeds (EOCP) in Swiss mice, both male and female, subjected to cisplatin-induced neurotoxicity. A total of 32 mice were used, divided into four experimental groups: control; cisplatin + distilled water; cisplatin + EOCP 10 mg/kg; and cisplatin + EOCP 100 mg/kg. The neurotoxicity model was induced with cisplatin (10 mg/kg, i.p.), and the EOCP treatment was

administered orally for seven days (D1-D7). Behavioral tests, including open field, rotarod, active avoidance, and hot plate tests, were conducted to assess locomotor activity, motor coordination, aversive memory, and nociception, respectively. Afterward, the animals were euthanized, and their brains were collected for ex vivo analysis of oxidative stress biomarkers, including malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) levels. The results indicated that EOCP treatment attenuated behavioral deficits, reduced MDA levels, and preserved GSH in the brain. The groups treated with EOCP showed significant improvements compared to the cisplatin group, suggesting an antioxidant and anti-inflammatory action of the essential oil.

Keywords: Cisplatin. EOCP. Behavior. Oxidative stress. Neuroprotection.

1. INTRODUÇÃO

A neurotoxicidade é um efeito colateral devastador de diversos agentes terapêuticos, especialmente quimioterápicos como a cisplatina, amplamente utilizada no tratamento de vários tipos de câncer. Apesar de sua eficácia na inibição de células tumorais, a cisplatina promove toxicidade sistêmica, atingindo estruturas sensíveis do sistema nervoso central e periférico (Zhang *et al.*, 2022). Essa neurotoxicidade é frequentemente associada à geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), que ultrapassam a capacidade antioxidante natural do organismo, resultando em um estado de estresse oxidativo (Ma *et al.*, 2017). O estresse oxidativo é um importante mecanismo patogênico que afeta a viabilidade neuronal, causando disfunções sinápticas, morte celular e comprometimento de funções cognitivas e comportamentais (Xu *et al.*, 2021). Em modelos experimentais, os camundongos *Swiss* submetidos à neurotoxicidade induzida por cisplatina exibem alterações comportamentais significativas, incluindo déficits de memória, aumento de comportamentos ansiosos e depressivos, bem como disfunções motoras (Salih; Al-Baggou, 2020; Hussien; Yousef 2022).

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse em estratégias terapêuticas alternativas e complementares para mitigar os efeitos adversos da cisplatina, com destaque para substâncias naturais com propriedades antioxidantes. Nesse contexto, o óleo essencial das sementes de *Carica papaya* L. (EOCP) tem emergido como uma intervenção promissora. A *Carica papaya* L., popularmente conhecida como mamão, é uma planta amplamente

cultivada em regiões tropicais, cuja tem sido utilizada na medicina tradicional devido às suas diversas propriedades terapêuticas. Estudos pré-clínicos indicam que a *Carica papaya L.* é rica em compostos bioativos como flavonoides, alcaloides, fenóis, e terpenos, que conferem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (Akhila; Vijayalakshmi 2015; Alara *et al.*, 2022).

Diante disso, o presente estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o efeito neuroprotetor do óleo essencial das sementes de *Carica papaya L.* em camundongos *Swiss* submetidos à neurotoxicidade induzida por cisplatina. Especificamente, busca-se investigar se o tratamento com OECP é capaz de atenuar as alterações comportamentais observadas nesses animais, incluindo déficits de memória, ansiedade, coordenação motora e nocicepção, bem como atenuar o estresse oxidativo, medido por biomarcadores como o aumento do malondialdeído (MDA) e a redução dos níveis de glutathiona reduzida (GSH).

2. METODOLOGIA

2.1. ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Foram utilizados 32 camundongos *Swiss*, machos e fêmeas, com peso corporal entre 25 a 35 g. Os animais foram obtidos do biotério do Instituto Superior de Ciências Biomédicas (ISCB) da Universidade Estadual do Ceará e foram mantidos em sala de alojamento com temperatura controlada de $26 \pm 2^\circ\text{C}$, com ciclo claro-escuro de 12/12 horas, recebendo água e ração *ad libitum*.

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará com o protocolo de número 04239725/2022. Os experimentos seguiram o Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (2010), e durante os procedimentos, os animais foram manipulados conforme os princípios éticos de experimentação animal.

2.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Os animais foram randomicamente distribuídos em quatro grupos experimentais, cada um contendo oito camundongos. Após randomização, os animais receberam água destilada ou foram submetidos a neurotoxicidade com cisplatina (10 mg/kg) no dia zero (D0) para a partir do dia um até o dia sete (D1-D7) pudessem receber água destilada ou tratamento com OECP nas doses 10 ou 100 mg/kg. Depois do tratamento, foram realizados testes

comportamentais no sétimo e oitavo dia (D7-D8) e, em seguida, os animais foram eutanasiados para as análises *ex-vivo*. O estudo foi conduzido ao longo de oito dias, com diluições; método de indução; tratamento e testes comportamentais e neuroquímicos descritos a seguir.

2.2.1. Grupos experimentais

- 1) **Grupo Controle:** Recebeu água destilada via intraperitoneal (i.p.) no D0 e, posteriormente, tratamento via oral (v.o.) com água destilada por sete dias consecutivos (D1 a D7).
- 2) **Grupo Cisplatina:** Induzido com uma dose única de cisplatina (10 mg/kg, i.p.) no D0, seguido de tratamento v.o. com água destilada de D1 a D7.
- 3) **Grupo OECP 10 mg/kg:** Induzido com cisplatina (10 mg/kg, i.p.) no D0 e tratado v.o. com óleo essencial de sementes de *Carica papaya L.* (OECP) na dose de 10 mg/kg de D1 a D7.
- 4) **Grupo OECP 100 mg/kg:** Induzido com cisplatina (10 mg/kg, i.p.) no D0 e tratado v.o. com OECP na dose de 100 mg/kg de D1 a D7.

2.2.2. Aplicação da Cisplatina (método de indução de neurotoxicidade)

Uma solução injetável de Cisplatina (10mg/10ml) foi utilizada como método de indução. No D0, os animais foram contidos com a cabeça levemente inclinada para baixo e receberam solução de Cisplatina via intraperitoneal (i.p.) na dose de 10 mg/kg no quadrante inferior direito do abdômen com um ângulo de aproximadamente 30° em relação ao corpo. A administração foi realizada através de seringa com agulha no calibre de 13x0,42mn. O grupo controle recebeu apenas água destilada via i.p.. A cisplatina não necessitou de diluição, uma vez que já estava na concentração determinada para aplicação da dose.

2.2.3. Diluição e Tratamento com Óleo Essencial das Sementes de *Carica papaya L.* (OECP)

As diluições envolvendo o OECP foram realizadas de acordo com as doses que foram administradas v.o., seguindo o volume de 0,01 mL para cada 1 g de animal. Para a dose de 10 mg/kg, foram pesados 16,8 mg do extrato e diluídos em 59,5 ml de água destilada, já para a dose de 100 mg/kg, foram pesados 168 mg do extrato e diluídos em 59,5 ml de água destilada. As doses foram administradas do D1 ao D7 v.o. através de uma cânula de gavagem introduzida

na boca do animal e sutilmente empurrada pelo esôfago até o estômago. O procedimento foi feito com cautela, assegurando que o tubo não penetrasse indevidamente na traqueia. Na presença de resistência ou suspiros dos animais, a administração foi parada imediatamente e a agulha removida.

2.3. TESTES COMPORTAMENTAIS

Os testes comportamentais foram divididos no D7 e D8 a fim de atender ao quantitativo de animais por grupo. No D7, após 60 minutos do fim do tratamento, os camundongos de todos os grupos foram submetidos aos testes comportamentais de campo aberto (avaliação da atividade exploratória) e rotarod (avaliação da coordenação motora). Já no D8, os animais foram submetidos aos testes comportamentais de esquiva ativa (avaliação da memória aversiva) e placa quente (avaliação da nocicepção).

Durante a realização dos testes comportamentais, entre um animal testado e outro, os aparatos foram higienizados com solução de álcool 5% a fim de minimizar os efeitos dos odores produzidos pelo animal anterior sobre o novo animal em teste. A concentração de álcool utilizada evita interferências do odor desta substância no comportamento do animal durante os testes (Toyama, 2015).

2.3.1. Avaliação da atividade geral exploratória - Teste do Campo Aberto

Para avaliar a atividade locomotora espontânea e exploratória, foi realizado o teste de campo aberto. O campo aberto, adaptado para camundongos, é uma caixa de acrílico com paredes transparentes e piso preto (30 x 30 x 15 cm), dividido em 9 quadrantes iguais. O animal foi colocado no centro do campo aberto e observado por 5 minutos, após um período de 1 minuto de adaptação ao ambiente. Durante a observação, foram registrados os seguintes comportamentos: o número de vezes que o camundongo cruzou os quadrantes com as quatro patas (*crossings*); o número de elevações sobre as duas patas traseiras (*rearings*) e o número de autolimpezas (*groomings*) (Archer, 1973).

2.3.2. Avaliação da coordenação motora - Teste do Rotarod

A coordenação motora dos camundongos foi avaliada pelo teste de locomoção forçada, conhecido como teste de rotarod, que permite verificar a presença de ataxia induzida por tratamento. O rotarod utilizado possui um cilindro com 3,7 cm de diâmetro que gira a uma velocidade constante de 16 rpm. Para o procedimento, os animais foram treinados 24 horas

antes do teste. O treinamento consistiu em forçar os animais a andar continuamente no cilindro giratório durante 3 minutos para garantir que se acostumassem com o aparato e a tarefa. No dia do teste, cada camundongo foi colocado no cilindro giratório por 3 minutos, tempo durante o qual foram registrados o número de quedas e a latência para a primeira queda de cada animal (Dunham; Miya, 1957, adaptado).

2.3.3. Avaliação da memória aversiva – Teste de Esquiva Ativa

Esse teste é utilizado para avaliação da memória aversiva. O teste da esquiva ativa foi realizado em uma câmara que contém dois compartimentos com todo o solo composto por metais. Entre os dois compartimentos há uma porta estaticamente aberta. Foi realizado um treinamento 24 horas antes do teste, para que os animais pudessem se adaptar ao mecanismo de funcionamento. No momento do teste, após uma habituação de 1 minuto, os animais receberam inicialmente um estímulo sonoro por 5 segundos seguidos de choques constantes na intensidade de 0,2 mA nas patas. O estímulo sonoro e os choques eram evitáveis, ou seja, cessavam na travessia do animal de um compartimento para o outro. O intervalo entre os ciclos foi de 60 segundos. Foram realizados 5 ciclos de estímulo sonoro seguido de choques. Os resultados foram expressos como a latência de fugas, ou seja, o tempo que o animal levou para mudar de compartimento recebendo os choques nas patas. Além do número de esquivas ao receber o estímulo sonoro (Banasr *et al.*, 2010).

2.3.4 Avaliação da nocicepção - Teste da Placa Quente

No teste da placa quente, o animal foi colocado em uma superfície metálica aquecida a $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e mantido no local por um cilindro de plástico transparente. O teste foi realizado com o objetivo de medir o tempo de latência (limiar nociceptivo), ou seja, o intervalo até o animal mostrar desconforto, como levantar ou lambar a pata, que é registrado manualmente com um cronômetro. Foi estabelecido um tempo de "cut-off" de 30 segundos. Se o animal não exibisse a resposta esperada (levantar ou lambar a pata) dentro desse período, o teste seria interrompido. Isso foi feito para evitar que o animal sofra lesões teciduais devido à exposição prolongada ao calor (Mulder; Pritchett, 2004).

2.4. EUTANÁSIA DOS ANIMAIS E DISSECAÇÃO CEREBRAL

Os animais foram sacrificados por decapitação em guilhotina, seguida pela remoção imediata dos cérebros, que foram colocados sobre papel alumínio em uma placa de Petri resfriada com gelo. Após a dissecação, realizada sob resfriamento, os cérebros foram

colocados separadamente em microtubos tipo Eppendorf, devidamente identificados, pesados e armazenados a -80°C até a realização dos testes neuroquímicos de estresse oxidativo.

2.5. ANÁLISE DE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

2.5.1. Níveis de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

A peroxidação lipídica foi avaliada pela mensuração de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) nos homogenatos. As amostras foram homogeneizadas com tampão fosfato de potássio monobásico 50 mM pH 7,4 e 63 μL do homogenato foi misturado a 100 μL de ácido perclórico 35%, sendo estas novamente centrifugadas (7000 rpm/15 min). Logo em seguida, 150 μL do sobrenadante foram recuperados e misturados a 50 μL de ácido tiobarbitúrico 1,2%, sendo aquecidos em um banho de água fervente por 30 min a 95°C . Após o resfriamento, a peroxidação lipídica foi determinada por absorbância a 535 nm e expressa como μg de MDA/g de tecido úmido (Ohkawa; Ohishi; Yagi, 1979).

2.5.2. Determinação dos Níveis de Glutathiona Reduzida (GSH)

Os níveis de glutathiona reduzida (GSH) foram avaliados para estimar defesas endógenas contra o estresse oxidativo. O método é baseado na reação de reagente de Ellman (DTNB), com grupos tiol livres. As áreas cerebrais foram diluídas em tampão de 0,02 M de EDTA (10% w / v) e adicionadas a uma solução de ácido tricloroacético a 50%. Após centrifugação (3000 rpm/15 min), o sobrenadante do homogeneizado foi recolhido e os níveis de GSH foram determinados (Sedlak; Lindsay, 1968). Resumidamente, as amostras foram misturadas com 0,4 M de tampão tris-HCl, pH 8,9 e 0,01 M de DTNB. Níveis de GSH foram determinados por espectrofotometria a 412 nm, calculada com base numa curva padrão de glutathiona e expressos como μg de GSH/g de tecido úmido.

2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em valores como média + erro padrão da média (S.E.M.) ou média com intervalo de confiança. Após a determinação da normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk, as diferenças estatísticas com respectivos graus de significância foram dadas pela aplicação da análise de variância (ANOVA) “one-way” (dados paramétricos) seguido do *post-hoc* de Tukey. Para os dados não paramétricos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis

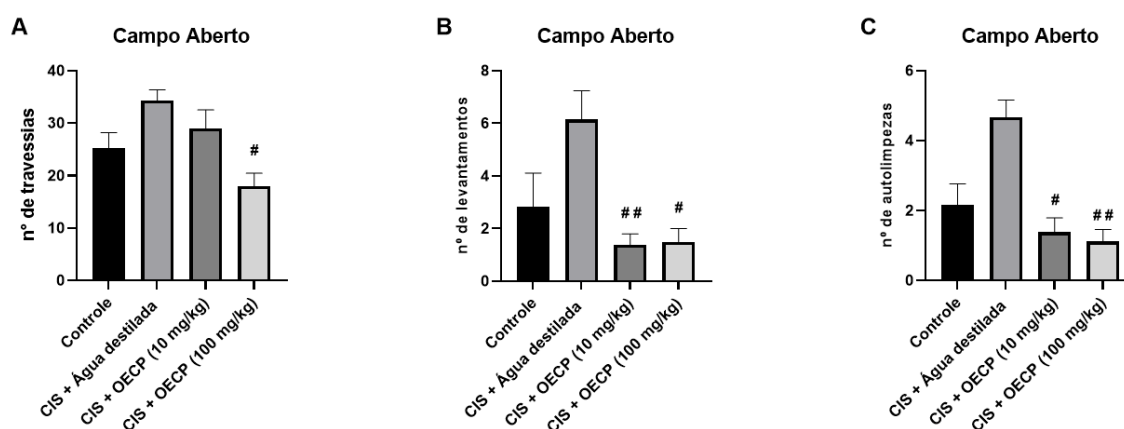
seguido do *post-hoc* de Dunn's. A significância considerada foi $p < 0,05$. As análises foram realizadas no programa GraphPad Prism versão 9.0.

3. RESULTADOS

3.1. CAMPO ABERTO

O número de travessias (Gráfico 1 – A) do grupo controle ($25,25 \pm 2,92$) apresentou uma redução quando comparado ao grupo CIS + Água destilada ($82,80 \pm 5,85$), porém sem significância, e os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($29,00 \pm 3,50$ e $18,00 \pm 2,45$; respectivamente) reduziram essa exploração. Em relação ao número de levantamentos (Gráfico 1 – B), o grupo CIS + Água destilada ($6,14 \pm 1,10$) apresentou um aumento quando comparado ao controle ($2,83 \pm 1,27$), enquanto os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($1,37 \pm 0,41$ e $1,50 \pm 0,50$; respectivamente) reduziram esse comportamento. Por fim, quanto ao número de autolimpezas (Gráfico 1 – C), o grupo CIS + Água destilada ($4,66 \pm 0,49$) apresentou um aumento quando comparado ao controle ($2,16 \pm 0,60$), também reduzidos pelos grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($1,37 \pm 0,41$ e $1,11 \pm 0,35$; respectivamente).

Gráfico 1 – Teste de Campo Aberto



Fonte: Autoria própria

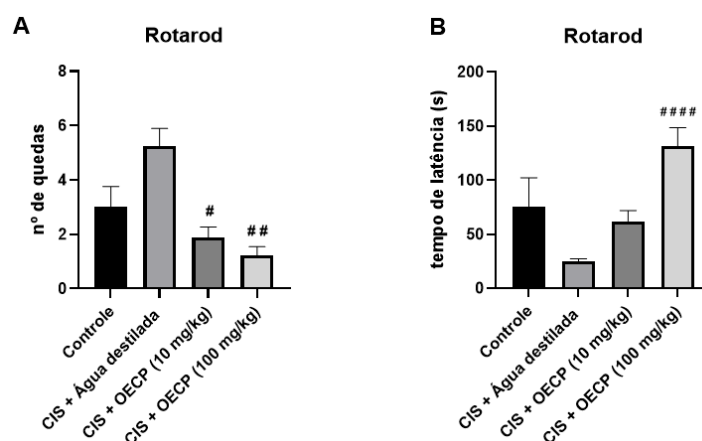
Gráfico 1. N° de travessias (A), n° de levantamentos (B) e n° de autolimpezas (C). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido do *post-hoc* de Dunn's para dados não paramétricos em A, B e C. Diferenças estatísticas entre o grupo CIS + Água destilada e os grupos CIS + OECP 10 e 100 mg/kg (# $p < 0,05$); (## $p < 0,01$).

3.2. ROTAROD

No teste de rotarod, o grupo CIS + Água destilada ($5,25 \pm 0,64$) apresentou uma tendência maior no número de quedas (Gráfico 2 – A) comparado ao controle ($3,00 \pm 0,75$), com os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($1,87 \pm 0,39$ e $1,22 \pm 0,32$; respectivamente)

reduzindo esse número. Já em relação ao tempo de latência para a primeira queda (Gráfico 2 – B), o grupo CIS + Água destilada ($25,14 \pm 2,16$) demonstrou uma tendência para um menor limiar de tempo em comparação ao controle ($75,80 \pm 26,40$) e os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($62,00 \pm 9,86$ e $131,3 \pm 17,12$; respectivamente) apresentaram um aumento sobre este valor.

Gráfico 2 - Teste do Rotarod



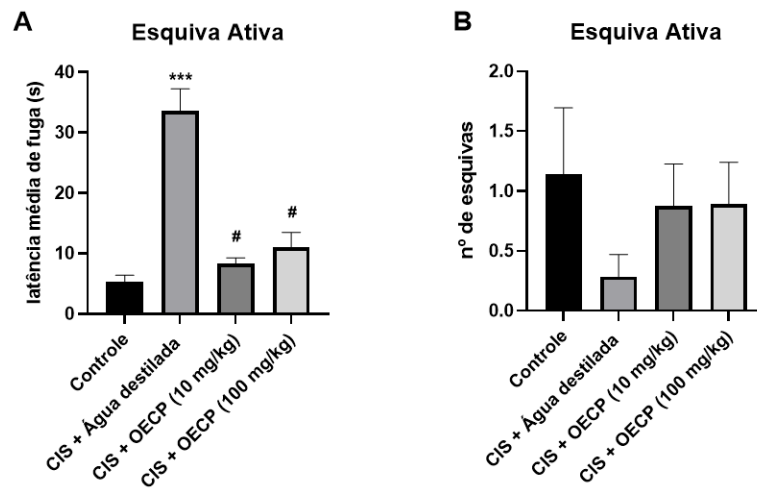
Fonte: Autoria própria.

Gráfico 2. N° de quedas (A), tempo de latência (s) (B). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido do *post-hoc* de Dunn's para dados não paramétricos em A e B. Diferenças estatísticas entre o grupo CIS + Água destilada e os grupos CIS + OECP 10 e 100 mg/kg (# $p < 0,05$); (## $p < 0,01$); (### $p < 0,0001$).

3.3. ESQUIVA ATIVA

No teste de esQUIVA ativa, a latência média de fuga (Gráfico 3 – A) do grupo CIS + Água destilada ($33,67 \pm 3,57$) foi maior em comparação ao grupo controle ($5,36 \pm 1,03$), porém sem apresentação de significância, e os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($8,31 \pm 0,96$ e $11,01 \pm 2,47$; respectivamente) reduziram esse limiar de fuga. Em relação ao número de esQUIVAS (Gráfico 3 – B), o grupo CIS + Água destilada ($0,28 \pm 0,18$) apresentou uma tendência de redução quando comparado ao controle ($1,14 \pm 0,55$), enquanto os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($0,87 \pm 0,35$ e $0,88 \pm 0,35$; respectivamente) também demonstraram uma tendência para o aumento desse comportamento de esQUIVAS.

Gráfico 3 – Teste de Esquiva Ativa



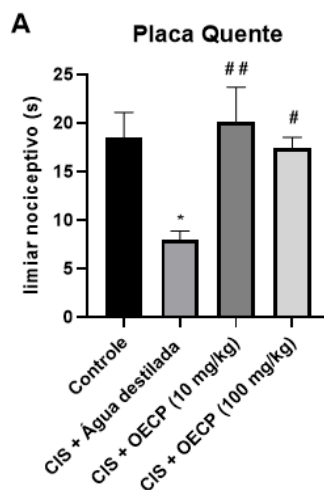
Fonte: Autoria própria.

Gráfico 3. Latência média de fuga (s) (A), n° de esquivas (B). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido do *post-hoc* de Dunn's para dados não paramétricos em A e B. Diferença estatística entre o grupo Controle e o grupo CIS + Água destilada (** $p < 0,001$). Diferenças estatísticas entre o grupo CIS + Água destilada e os grupos CIS + OECP 10 e 100 mg/kg (# $p < 0,05$).

3.4. PLACA QUENTE

No teste da placa quente, o grupo CIS + Água destilada ($8,00 \pm 0,89$) demonstrou uma redução no limiar nociceptivo (Gráfico 4 – A) quando comparado ao controle ($18,50 \pm 2,61$), e os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($20,17 \pm 3,55$ e $17,44 \pm 1,10$; respectivamente) aumentaram esse limiar quando comparado ao grupo cisplatina.

Gráfico 4 – Teste da Placa Quente



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 4. Limiar nociceptivo (s) (A). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. ANOVA seguido do *post-hoc* de Tukey para dados paramétricos em A.

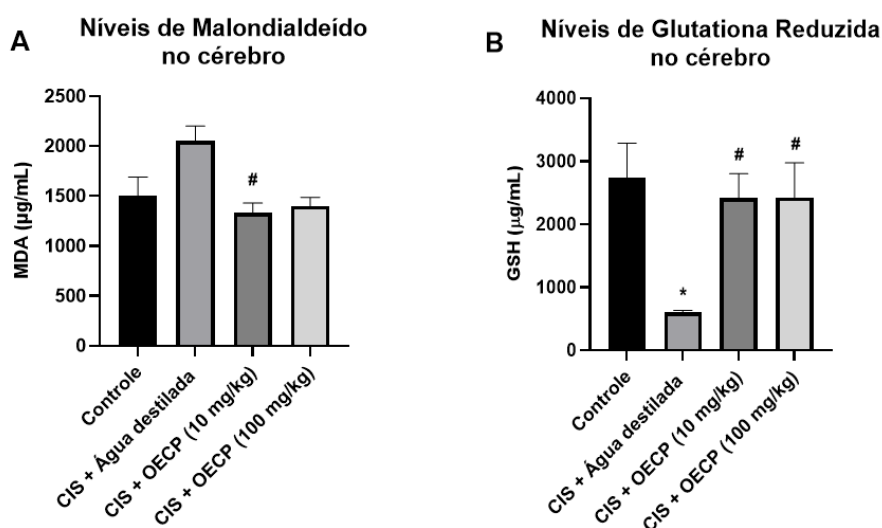
Diferença estatística entre o grupo Controle e o grupo CIS + Água destilada (* $p < 0,05$). Diferenças estatísticas entre o grupo CIS + Água destilada e os grupos CIS + OECP 10 e 100 mg/kg (# $p < 0,05$); (## $p < 0,01$).

3.5. ESTRESSE OXIDATIVO – BALANÇO REDOX (MDA E GSH)

Os níveis de MDA no cérebro (Gráfico 5 – A) apresentaram uma tendência de aumento no grupo CIS + Água destilada ($2052 \pm 149,2$) quando comparado ao grupo controle ($1507 \pm 183,1$), e o grupo CIS + OECP de 10 mg/kg ($1330 \pm 99,76$) reduziu este número, semelhante ao grupo OECP de 100 mg/kg ($1402 \pm 85,72$), porém, desta vez, sem apresentar diferença significativa.

Por outro lado, os níveis de glutatona reduzida (GSH) no cérebro (Gráfico 5 – B), representaram uma redução no grupo CIS + Água destilada ($597,3 \pm 33,24$) em comparação ao controle ($2733 \pm 556,6$), e os grupos CIS + OECP de 10 e 100 mg/kg ($2415 \pm 387,9$ e $2424 \pm 549,3$) aumentaram esses níveis quando comparado ao grupo CIS + Água destilada.

Gráfico 5 – Balanço Redox (MDA e GSH)



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 5. Níveis de Malondialdeído no cérebro (A), níveis de Glutaciona Reduzida no cérebro (B). As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. Teste de Kruskal-Wallis seguido do *post-hoc* de Dunn's para dados não paramétricos em A. ANOVA seguido do *post-hoc* de Tukey para dados paramétricos em B. Diferença estatística entre o grupo Controle e o grupo CIS + Água destilada (* $p < 0,05$). Diferenças estatísticas entre o grupo CIS + Água destilada e os grupos CIS + OECP 10 e 100 mg/kg (# $p < 0,05$).

4. DISCUSSÃO

Os dados do teste de campo aberto revelam que a cisplatina aumentou os comportamentos espontâneos e exploratórios, conforme observado pelo maior número de travessias, levantamentos e autolimpezas no grupo CIS + Água destilada quando comparado

ao controle. Esses achados são consistentes com o estudo de Salih e Al-Baggou (2020), que também observaram um aumento no número de levantamentos em animais tratados com cisplatina. O aumento nos levantamentos pode ser interpretado como uma resposta ansiogênica ou de hiperatividade induzida pela cisplatina, como evidenciado por Khadrawy *et al.* (2018), que também encontrou alterações comportamentais relacionadas à atividade locomotora e ansiedade, apesar de não observar diferenças significativas. A redução significativa desses comportamentos com a administração do OECP nas doses de 10 e 100 mg/kg, sugere um efeito ansiolítico modulador sobre a hiperatividade induzida pela cisplatina, o que está em linha com os achados de Kebebew e Shibeshi (2013), que observaram que a polpa de semente de *Carica papaya* foi eficaz em reduzir o número de levantamentos e autolimpezas em outro modelo experimental, destacando um possível efeito ansiolítico.

No teste de rotarod, os animais tratados com cisplatina apresentaram uma maior tendência de quedas e menor tempo de latência para tais, indicando prejuízo motor. Esse achado é corroborado por Hassan *et al.* (2024) e Bayraktar *et al.* (2022), que reportaram que a cisplatina compromete significativamente a função cognitiva e motora. A cisplatina é conhecida por induzir déficits locomotores e motores, como evidenciado por Hussien e Yousef (2022), que também relataram disfunções locomotoras semelhantes. A administração do OECP nas doses de 10 e 100 mg/kg reduziu o número de quedas e aumentou o tempo de latência para a primeira queda, sugerindo uma proteção contra os efeitos neurotóxicos da cisplatina. Esses resultados sugerem uma potencial ação neuroprotetora do OECP sobre a coordenação motora e a função cognitiva, que podem ser atribuídos à atividade antioxidante da planta.

A latência de fuga foi significativamente aumentada nos animais tratados com cisplatina, enquanto o número de esquivas foi reduzido, sugerindo comprometimento da aprendizagem e memória, conforme descrito por Hussien e Yousef (2022) em um modelo de labirinto aquático. O efeito neurotóxico da cisplatina sobre a memória aversiva pode estar relacionado ao estresse oxidativo e à inflamação, que prejudicam os circuitos neuronais associados à memória. A administração do OECP nas doses de 10 e 100 mg/kg foi capaz de reduzir a latência de fuga e aumentar o número de esquivas, sugerindo uma melhora no aprendizado e na memória, o que é consistente com os resultados de Oyewole e Owoyele (2014) e Anjum *et al.* (2023), que relataram efeitos benéficos de *Carica papaya L.* na memória e aprendizagem.

No teste da placa quente, os animais tratados com cisplatina exibiram um limiar nociceptivo reduzido, o que está de acordo com os achados de Seto *et al.* (2016), que também observaram redução significativa nos limiares de dor em animais tratados com cisplatina. A cisplatina é conhecida por induzir neuropatia e aumentar a sensibilidade à dor. No entanto, a administração do OECP foi eficaz em aumentar o limiar nociceptivo, indicando uma ação antinociceptiva, o que corrobora os achados de Tarkang *et al.* (2015), que demonstraram que constituintes vegetais, incluindo *Carica papaya*, possuem propriedades antinociceptivas.

Ademais, os níveis de malondialdeído (MDA) aumentaram significativamente no grupo cisplatina, refletindo um aumento na peroxidação lipídica e, portanto, maior estresse oxidativo, o que está alinhado com os resultados de Seto *et al.* (2023), que observaram aumento nos níveis de TBARS em modelos de hipoalgesia induzida por cisplatina. A administração do OECP, no entanto, reduziu os níveis de MDA, sugerindo uma ação antioxidante. Esse efeito antioxidante é reforçado pela elevação dos níveis de glutatona reduzida (GSH) nos grupos tratados com OECP, o que foi previamente demonstrado por Anjum *et al.* (2023) e Sadek (2012), que mostraram que a *Carica papaya* pode regular positivamente as enzimas antioxidantes e diminuir os marcadores de estresse oxidativo. A recuperação dos níveis de GSH após a administração de OECP é consistente com os achados de Shaban *et al.* (2021), que relataram que *Carica papaya* aumenta os níveis de GSH, SOD e outras enzimas antioxidantes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados indicam que a cisplatina induz déficits motores, cognitivos, aumento de estresse oxidativo e neuropatia. A administração de OECP nas doses de 10 e 100 mg/kg demonstrou efeitos neuroprotetores, reduzindo o impacto desses déficits, indicando potenciais efeitos antinociceptivo, ansiolítico, de melhora na coordenação motora e memória aversiva e reduzindo os danos oxidativos. A eficácia do OECP pode ser atribuída às suas propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, corroboradas por estudos que demonstram a capacidade da planta em modular positivamente respostas comportamentais e bioquímicas em modelos de neurotoxicidade. Esses achados reforçam o potencial do OECP como uma alternativa terapêutica no manejo dos efeitos colaterais associados ao uso de drogas neurotóxicas, como a cisplatina, e abrem portas para investigações futuras sobre seus

mecanismos de ação. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar esses achados e elucidar melhor os mecanismos envolvidos, a fim de validar seu uso terapêutico.

AGRADECIMENTOS

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

REFERÊNCIAS

- AKHILA, S.; VIJAYALAKSHMI, N. G. Phytochemical Studies on *Carica papaya* leaf juice. ***International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research***, 2015.
- ALARA, O. R.; ABDURAHMAN, N. H.; ALARA, J. A. *Carica papaya*: Comprehensive Overview of the Nutritional Values, Phytochemicals and Pharmacological Activities. ***Advances in Traditional Medicine***, 2022.
- ANJUM, S.; ALI, H.; NASEER, F.; ABDUH, M. S.; QADIR, H.; KAKAR, S.; WAHEED, Y.; AHMAD, T. Antioxidant activity of *Carica papaya* & *Persea americana* fruits against cadmium induced neurotoxicity, nephrotoxicity, and hepatotoxicity in rats with a computational approach. ***Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)***, v. 81, p. 127324, 2024.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. ***Animal Behaviour***, v. 21, n. 2, p. 205-235, maio 1973.
- BANASR, M.; CHOWDHURY, G. M. I.; TERWILLIGER, R.; NEWTON, S. S.; DUMAN, R. S.; BEHAR, K. L.; SANACORA, G. Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. ***Molecular Psychiatry***, v. 15, n. 5, p. 501-511, maio 2010.
- BAYRAKTAR, U. A.; ARIHAN, O.; ATALAY, Ö.; GÖK, M.; ÇIÇEK, Ç.; BODUR, E.; TUNCER, M. Melatonin is effective in attenuating cisplatin-induced neurotoxicity. ***Journal of Biochemical and Molecular Toxicology***, v. 36, n. 7, e23075, 2022.
- DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. 1957.
- GUIZANI, N.; WALY, M. I.; ALI, A.; AL-SAIDI, G.; SINGH, V.; BHATT, N.; RAHMAN, M. S. Papaya epicarp extract protects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human SH-SY5Y neuronal cells. ***Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)***, v. 236, n. 10, p. 1205–1210, 2011.
- HASSAN, M. M.; WAHDAN, S. A.; EL-NAGA, R. N.; ABDELGHANY, T. M.; EL-DEMERDASH, E. Ondansetron attenuates cisplatin-induced behavioral and cognitive impairment through downregulation of NOD-like receptor inflammasome pathway. ***Toxicology and Applied Pharmacology***, v. 485, p. 116875, 2024.

- HUSSIEN, M.; YOUSEF, M. I. Impact of ginseng on neurotoxicity induced by cisplatin in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, v. 29, n. 41, p. 62042–62054, 2022.
- KEBEBEW, Z.; SHIBESHI, W. Evaluation of anxiolytic and sedative effects of 80% ethanolic *Carica papaya* L. (Caricaceae) pulp extract in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 150, n. 2, p. 665–671, 2013.
- KHADRAWY, Y. A.; EL-GIZAWY, M. M.; SOROUR, S. M.; SAWIE, H. G.; HOSNY, E. N. Effect of curcumin nanoparticles on the cisplatin-induced neurotoxicity in rat. *Drug and Chemical Toxicology*, v. 42, n. 2, p. 194–202, 2019.
- MA, P.; XIAO, H.; YU, C.; LIU, J.; CHENG, Z.; SONG, H.; ZHANG, X.; LI, C.; WANG, J.; GU, Z.; LIN, J. Enhanced Cisplatin Chemotherapy by Iron Oxide Nanocarrier-Mediated Generation of Highly Toxic Reactive Oxygen Species. *Nano Letters*, v. 17, n. 2, p. 928–937, 2017.
- MULDER, G. B.; PRITCHETT, K. Rodent analgesiometry: the hot plate, tail flick and Von Frey hairs. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, v. 43, n. 3, p. 54–55, 2004.
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, v. 95, n. 2, p. 351–358, jun. 1979.
- OYEWOLE, A. L.; OWOYELE, B. V. Long-term spatial memory and morphological changes in hippocampus of Wistar rats exposed to smoke from *Carica papaya* leaves. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, v. 4, n. 3, p. 213–218, 2014.
- SALIH, N. A.; AL-BAGGOU, B. K. Effect of memantine hydrochloride on cisplatin-induced neurobehavioral toxicity in mice. *Acta Neurologica Belgica*, v. 120, n. 1, p. 71–82, 2020.
- SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, v. 25, p. 192–205, 1968.
- SETO, Y.; OKAZAKI, F.; HORIKAWA, K.; ZHANG, J.; SASAKI, H.; TO, H. Influence of dosing times on cisplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *BMC cancer*, v. 16, n. 1, p. 756, 2016.
- SHABAN, N. Z.; EL-KOT, S. M.; AWAD, O. M.; HAFEZ, A. M.; FOUAD, G. M. The antioxidant and anti-inflammatory effects of *Carica Papaya* Linn. seeds extract on CCl₄-induced liver injury in male rats. *BMC complementary medicine and therapies*, v. 21, n. 1, p. 302, 2021.
- TARKANG, P. A.; OKALEBO, F. A.; SIMINYU, J. D.; NGUGI, W. N.; MWAURA, A. M.; MUGWERU, J.; AGBOR, G. A.; GUANTAI, A. N. Pharmacological evidence for the folk use of Nefang: antipyretic, anti-inflammatory and antinociceptive activities of its constituent plants. *BMC complementary and alternative medicine*, v. 15, p. 174, 2015.

TOYAMA, R. P.; XIKOTA, J. C.; SCHWARZBOLD, M. L.; FRODE, T. S.; BUSS, Z. da S.; NUNES, J. C.; FUNCHAL, G. D.; NUNES, F. C.; WALZ, R.; PIRES, M. M. Dose-dependent sickness behavior, abortion and inflammation induced by systemic LPS injection in pregnant mice. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 28, n. 4, p. 426–430, 2015.

XU, D.; ZHOU, C.; LIN, J.; CAI, W.; LIN, W. Dexmedetomidine provides protection to neurons against OGD/R-induced oxidative stress and neuronal apoptosis. *Toxicology Mechanisms and Methods*, v. 31, n. 5, p. 374–382, 2021.

ZHANG, C.; XU, C.; GAO, X.; YAO, Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*, v. 12, n. 5, p. 2115–2132, 2022.

CAPÍTULO III

EFEITO NEUROPROTETOR DA QUERCETINA CONTRA A NEUROTOXICIDADE ESTIMULADA PELA CISPLATINA EM CAMUNDONGOS

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN AGAINST CISPLATIN-STIMULATED NEUROTOXICITY IN MICE

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-3

Vitória Emily Guimarães do Nascimento¹
Madna Costa Freitas² Renê Felipe de Freitas³
Iara Késsila Milhome Vasconcelos⁴ David Ribeiro Fontenele³ Edna Maria Camelo Chaves⁵
Edson Lopes da Pontes⁶
Gislei Frota Aragão⁷

¹ Graduanda do curso de Enfermagem. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

³ Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Doutora em Farmacologia. Professora Adjunta da Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁶ Doutor em Ciências Biológicas (Fisiologia). Professor do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

⁷ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A cisplatina é um quimioterápico amplamente utilizado, mas seus efeitos neurotóxicos são uma preocupação clínica significativa. Este estudo investigou a capacidade da quercetina, um flavonoide com propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, em mitigar os efeitos neurotóxicos da cisplatina em camundongos. Os animais foram divididos em cinco grupos: controle, cisplatina, e três grupos tratados com quercetina (10, 50 e 100 mg/kg). Após a administração da cisplatina, os camundongos receberam quercetina por sete dias e foram submetidos a testes comportamentais, como campo aberto, rotarod e placa quente, para avaliar atividade locomotora, coordenação motora e sensibilidade à dor. Os resultados mostraram que a quercetina reduziu comportamentos relacionados à ansiedade, como levantamentos, especialmente nas doses de 50 e 100 mg/kg. Além disso, no teste de rotarod, os animais tratados com 50 e 100 mg/kg de quercetina tiveram melhor desempenho motor em comparação ao grupo tratado apenas com cisplatina. No teste de placa quente, a quercetina aumentou a latência à resposta dolorosa, indicando efeito analgésico. Conclui-se que a quercetina pode ser uma potencial alternativa terapêutica para reduzir os efeitos neurotóxicos da cisplatina, melhorando parâmetros de ansiedade, coordenação motora e resposta nociceptiva.

Palavras-chave: Quercetina. Cisplatina. Neurotoxicidade. Comportamento. Neuroproteção

ABSTRACT

Cisplatin is a widely used chemotherapeutic agent, but its neurotoxic effects are a significant clinical concern. This study investigated the ability of quercetin, a flavonoid with antioxidant and neuroprotective properties, to mitigate the neurotoxic effects of cisplatin in mice. The animals were divided into five groups: control, cisplatin, and three quercetin-treated groups (10, 50, and 100 mg/kg). After cisplatin administration, the mice received quercetin for seven days and were subjected to behavioral tests such as the open field, rotarod, and hot plate tests to assess locomotor activity, motor coordination, and pain sensitivity. The results showed that quercetin reduced anxiety-related behaviors, such as rearing, particularly at doses of 50 and 100 mg/kg. Furthermore, in the rotarod test, animals treated with 50 and 100 mg/kg of quercetin had better motor performance compared to the group treated with cisplatin alone. In the hot plate test, quercetin increased latency to the painful response, indicating an analgesic effect. It is concluded that quercetin may be a potential therapeutic alternative to reduce the neurotoxic effects of cisplatin, improving anxiety parameters, motor coordination, and nociceptive response.

Keywords: Quercetin. Cisplatin. Neurotoxicity. Behavior. Neuroprotection.



1. INTRODUÇÃO

A cisplatina é uma molécula que composta à base de platina ligada a dois grupos aminas e dois íons de cloreto. Foi descoberta em 1960, pelo professor Barnett Rosenberg, vinculado a Michigan State University, nos Estados Unidos, durante uma investigação dos efeitos do campo elétrico no crescimento bacteriano, onde os eletrodos de platina foram eletrolisados, resultando na liberação de um complexo de platina que cessou a divisão celular dos bastonetes bacterianos. A partir disso, foi possível identificar o complexo cis-diaminodicloroplatina II, conhecido desde 1945 (Lippert, 2006).

Essa droga é aprovada pela Food and Drug Administrations (FDA) para o tratamento de câncer de ovário, testicular e carcinoma de bexiga. Mas, também é amplamente utilizada na clínica para o tratamento de outras neoplasias malignas quando os benefícios superam os efeitos adversos do quimioterápico. Dentre os efeitos adversos estão a toxicidade gastrointestinal, mielossupressão, nefrotoxicidade e neurotoxicidade (Gold; Raja, 2023).

A neurotoxicidade da cisplatina é dose-dependente e, em alguns casos, pode ser irreversível, sendo necessário a interrupção do tratamento (Gold; Raja, 2023). A toxicidade no sistema nervoso central foi descrita como uma encefalopatia associada a distúrbios visuais, como cegueira súbita, convulsão generalizada seguida de letargia, paresia e alteração do estado mental (Ito et al., 1998). Essas manifestações clínicas têm sido relacionadas a redução da atividade de enzimas antioxidantes e a neuroinflamação (Vukovic et al. 2021).

Dessa forma, ainda não há protocolos aprovados para a diminuição desses efeitos neurotóxicos, sendo um fator limitante para a continuidade do tratamento. Entretanto, os produtos naturais têm despertado o interesse da comunidade científica, demonstrando ser promissores para a redução da toxicidade da cisplatina, principalmente os flavonóides (Dasari et al., 2022).

Os flavonóides são uma família de compostos produzidos por plantas que desempenham muitos benefícios para a saúde (Sebastian; Goldman; Moshfegh, 2023). Dentre esse grupo, destaca-se a molécula de quercetina, presente na dieta humana em frutas como maçã, acerola e outros vegetais como trigo e pimentão podendo ser usada como suplemento nutricional. A quercetina apresenta diversas propriedades farmacológicas relevantes, incluindo antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, antivirais, antimicrobianas e neuroprotetoras (Cheng-hung et al., 2022; Salehi et al. 2020).

Diante do exposto, devido às propriedades já conhecidas da quercetina, ela pode vir a ser uma alternativa terapêutica para combater a neurotoxicidade no sistema nervoso central induzida pela cisplatina. Assim, o objetivo desse capítulo é avaliar os efeitos da quercetina nas alterações comportamentais provocadas pela cisplatina em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1. ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Foram utilizados 40 camundongos Swiss machos e fêmeas, com peso corporal entre 25-30 gramas e com 8-12 semanas de idade, provenientes do Biotério do Instituto Superior de Ciências Biomédicas da Universidade Estadual do Ceará (ISCB - UECE). Os animais foram alojados em caixas-moradas (41 cm x 34 cm x 16 cm) no biotério, com temperatura a 26 ± 2 °C, com ciclo 12/12h de luz/escuro, com acesso a água e ração ad libitum. Os animais foram manipulados de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal após aprovação do Comitê de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (nº 31032.004119/2024-93), o qual cumpre as diretrizes brasileiras e internacionais para o uso e o bem-estar animal.

2.2. DROGAS E TRATAMENTO

A Cisplatina foi obtida da Accord Farmacêutica Ltda[®]. A Quercetina foi adquirida da farmácia de manipulação FarmaLand[®] em Fortaleza, Ceará, Brasil. Os camundongos, machos e fêmeas, foram divididos em 5 grupos de 8 animais de forma randômica. O grupo Controle recebeu por via oral água destilada. O grupo CIS recebeu cisplatina (10 mg/kg, i.p., dose única) e sete dias de tratamento com água destilada. Os grupos CIS + Quercetina 10 mg/kg, CIS + Quercetina 50 mg/kg e CIS + Quercetina 100 mg/kg receberam Cisplatina (10

mg/kg, i.p., dose única) e sete dias de tratamento por via oral com quercetina na dose de 10, 50 ou 100 mg/kg. Após 24h da finalização do tratamento, os animais foram submetidos aos testes comportamentais.

2.3. TESTES COMPORTAMENTAIS

2.3.1. Teste comportamental de campo aberto

Para avaliar a atividade locomotora espontânea e exploratória, foi realizado o teste de campo aberto. O campo aberto, adaptado para camundongos, é uma caixa de acrílico com paredes transparentes e piso preto (30 x 30 x 15 cm), dividido em 9 quadrantes iguais. O

animal foi colocado no centro do campo aberto e observado por 5 minutos, após um período de 1 minuto de adaptação ao ambiente. Durante a observação, foram registrados os seguintes comportamentos: o número de vezes que o camundongo cruzou os quadrantes com as quatro patas (crossings); o número de elevações sobre as duas patas traseiras (rearings) e o número de autolimpezas (groomings) (Archer, 1973).

2.3.2. Teste comportamental de rotarod

A coordenação motora dos camundongos foi avaliada pelo teste de locomoção forçada, conhecido como teste de rotarod, que permite verificar a presença de ataxia induzida por tratamento. O rotarod utilizado possui um cilindro com 3,7 cm de diâmetro que gira a uma velocidade constante de 16 rpm. Para o procedimento, os animais foram treinados 24 horas antes do teste. O treinamento consistiu em forçar os animais a andar continuamente no cilindro giratório durante 3 minutos para garantir que se acostumassem com o aparato e a tarefa. No dia do teste, cada camundongo foi colocado no cilindro giratório por 3 minutos, tempo durante o qual foram registrados o número de quedas e a latência para a primeira queda de cada animal (Dunham; Miya, 1957, adaptado).

2.3.3. Teste comportamental de placa quente

No teste da placa quente, o animal foi colocado em uma superfície metálica aquecida a $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e mantido no local por um cilindro de plástico transparente. O teste foi realizado com o objetivo de medir o tempo de latência (limiar nociceptivo), ou seja, o intervalo até o animal mostrar desconforto, como levantar ou lambe a pata, que é registrado manualmente com um cronômetro. Será estabelecido um tempo de "cut-off" de 30 segundos. Se o animal não exibir a resposta esperada (levantar ou lambe a pata) dentro desse período, o teste é interrompido. Isso é feito para evitar que o animal sofra lesões teciduais devido à exposição prolongada ao calor (Mulder; Pritchett, 2004).

2.4. ESTATÍSTICA E ANÁLISE DE DADOS

Os resultados foram expressos na forma de gráficos e expostos como média \pm erro padrão da média (S.E.M.) ou quando necessário, média com intervalo de confiança. Após a determinação da normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk, as diferenças estatísticas com respectivos graus de significância serão dadas pela aplicação da análise de variância (ANOVA) "one-way" (dados paramétricos) seguido do pós-teste de Tukey. Para os dados não paramétricos será utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste post-hoc de Dunn's. A

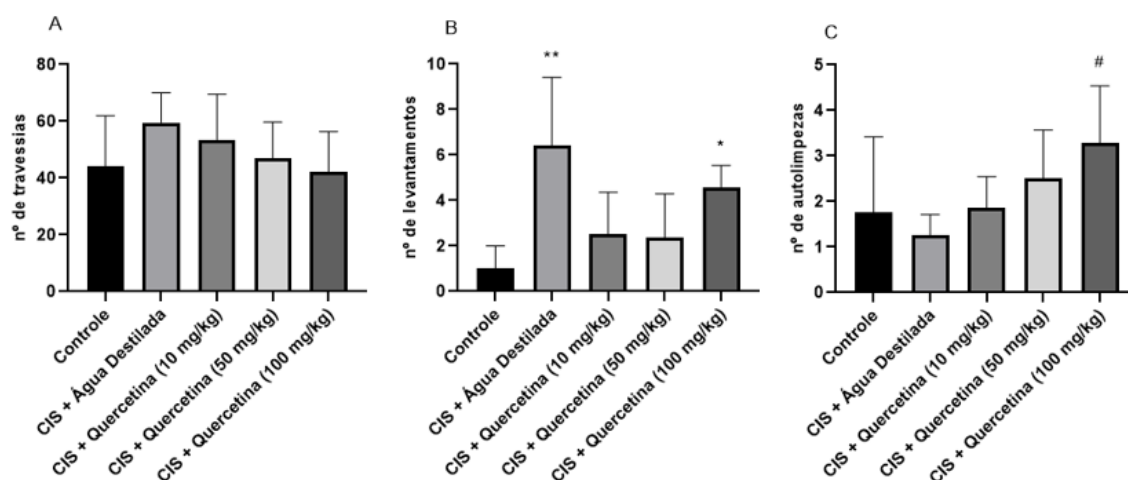
significância considerada será $p < 0,05$. As análises serão realizadas no programa GraphPad Prism versão 9.0.2. da GraphPad Software®.

3. RESULTADOS

3.1. EFEITOS DA QUERCETINA EM ANIMAIS ESTIMULADOS POR CISPLATINA NO TESTE DE CAMPO ABERTO

No teste de campo aberto, não houve diferença estatisticamente significativa no número de travessias. Em relação ao número de levantamentos, os grupos cisplatina ($6,42 \pm 1,13$) e CIS + quercetina 100mg/kg ($4,57 \pm 0,36$) apresentaram um aumento comparado ao controle ($1,00 \pm 0,37$). Quanto ao número de autolimpezas, o grupo CIS + quercetina 100 mg/kg ($3,28 \pm 0,47$) apresentou um aumento em relação ao grupo CIS + água destilada ($1,25 \pm 0,16$).

Figura 1: Efeito da Quercetina sobre as alterações comportamentais da CIS no teste de campo aberto.

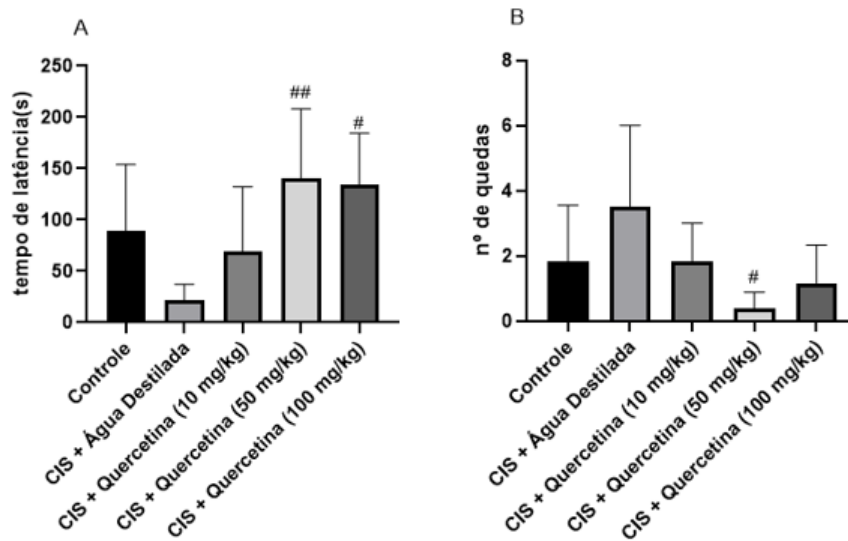


Camundongo recebeu CIS (10 mg/kg, i.p.) ou água destilada e Quercetina (10, 50 ou 100 mg/kg, v.o.) ou água destilada. (A) travessias, (B) levantamentos e (C) autolimpezas. (A) ANOVA seguido do post-hoc de Tukey. (B) e (C) Kruskal-Wallis seguido do teste post-hoc de Dunn's. * = diferente em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). # = diferença em comparação ao grupo CIS + Água Destilada ($p < 0,05$). Valores expressos com média \pm SEM. CIS: Cisplatina.

3.2. EFEITOS DA QUERCETINA EM ANIMAIS ESTIMULADOS POR CISPLATINA NO TESTE DE ROTAROD

No rota-rod, os grupos tratados com 50 e 100 mg/kg de quercetina permaneceram mais tempo (respectivamente $140,1 \pm 25,74$ e $133,8 \pm 22,69$) em relação ao grupo CIS + água destilada ($22,00 \pm 6,26$). Quanto ao número de quedas, o grupo tratado com 50 mg/kg apresentou redução em relação ao grupo CIS + água destilada ($0,37 \pm 0,18$ vs $3,50 \pm 1,02$).

Figura 2. Efeito da Quercetina sobre as alterações comportamentais da CIS no teste de rotarod.

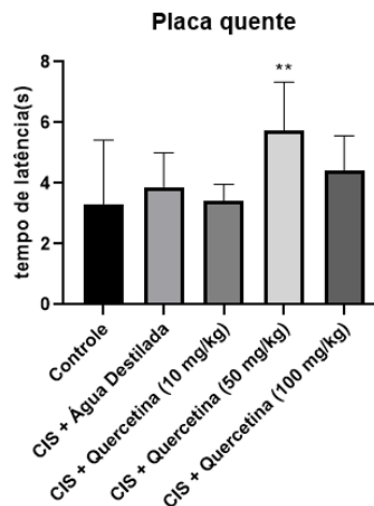


Camundongo recebeu CIS (10 mg/kg, i.p.) ou água destilada e Quercetina (10, 50 ou 100 mg/kg, v.o.) ou água destilada. (A) tempo de latência e (B) número de quedas. Kruskal-Wallis seguido do teste post-hoc de Dunn's. # = diferença em comparação ao grupo CIS + Água Destilada ($p < 0,05$). Valores expressos com média \pm SEM. CIS: Cisplatina.

3.3. EFEITOS DA QUERCETINA EM ANIMAIS ESTIMULADOS POR CISPLATINA NO TESTE DE PLACA QUENTE

Na placa quente, houve o aumento do tempo de latência no grupo tratado com 50 mg/kg de quercetina ($5,75 \pm 1,58$) em relação ao controle ($3,28 \pm 0,80$).

Figura 3. Efeito da Quercetina sobre as alterações comportamentais da CIS no teste de placa quente.



Camundongo recebeu CIS (10 mg/kg, i.p.) ou água destilada e Quercetina (10, 50 ou 100 mg/kg, v.o.) ou água destilada. Kruskal-Wallis seguido do teste post-hoc de Dunn's. * = diferente em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). Valores expressos com média \pm SEM. CIS: Cisplatina.

4. DISCUSSÃO

O tratamento das alterações comportamentais nos animais estimulados com cisplatina pela quercetina nas concentrações de 10, 50 e 100 mg/kg revelaram efeitos na redução de levantamentos, parâmetro relacionado com o comportamento ansioso dos animais. Dessa forma, podemos observar um possível efeito ansiolítico da quercetina, revertendo o comportamento ansioso provocado pela cisplatina.

Em estudos que utilizaram menores doses de cisplatina por tempo mais prolongado (2,5 mg/kg, i.p., 1x a cada duas semanas durante 13 semanas, e 3 mg/kg, i.p., por semana, durante 9 semana e 5 mg/kg, i.p., por semana, durante 8 semana) as alterações foram mais potencializadas (Lomeli. Et al., 2023; Hsu et al., 2023), confirmando que a neurotoxicidade central é dose-dependente. Além disso, outros estudos mostram que a quercetina aumenta o efeito da cisplatina (Zhang et al., 2015; Liu; Lee; Ahn, 2019). Zhang et al. (2015) observou que a quercetina 5 μ M aumentou a sensibilidade das células do osteossarcoma humano ao quimioterápico por meio do eixo miR-217-KRAS.

No teste de rota-rod foi possível observar o efeito da quercetina na coordenação motora dos camundongos. Na dose de 50 mg/kg os animais permaneceram por mais tempo e caíram menos. Possivelmente doses mais baixas não afetam a coordenação motora, visto que outros estudos mostram que as doses de 25 e 30 mg/kg não apresentaram resultados significativos (Patil et al., 2003; Mehta; Singh; Udayabanu, 2017). A dose de 100 mg/kg de quercetina, mesmo aumentando o tempo de latência dos animais, não apresentou resultado significativo no número de quedas.

Na placa quente, a dose de 50 mg/kg de quercetina apresenta atividade antinociceptiva central, possivelmente um efeito analgésico., visto que esse efeito também foi revelado no estudo de Filho et al. (2008), que verificou que a quercetina possui efeito analgésico potente contra a dor neurogênica e inflamatória, por meio da modulação dos receptores GABA_A, GABA_B e 5-HT, e a liberação endógena de glicocorticóides.

5. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que a quercetina possui potencial neuroprotetor e pode atenuar algumas das alterações comportamentais induzidas pela cisplatina em camundongos, como os comportamentos relacionados à ansiedade e à coordenação motora. Em doses de 50 e 100 mg/kg, a quercetina reduziu o número de quedas no teste de rotarod e

aumentou o tempo de latência no teste de placa quente, sugerindo efeitos benéficos na coordenação motora e na resposta nociceptiva. Além disso, a quercetina pareceu reverter o comportamento ansioso provocado pela cisplatina, como observado no teste de campo aberto. Esses achados reforçam a importância da investigação de compostos naturais, como a quercetina, como uma possível estratégia terapêutica para mitigar os efeitos neurotóxicos da cisplatina, proporcionando uma alternativa promissora para melhorar a qualidade de vida de pacientes submetidos a quimioterapia. No entanto, estudos adicionais são necessários para explorar os mecanismos moleculares subjacentes e validar esses efeitos em contextos clínicos.

REFERÊNCIAS

- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Animal Behavior*, v. 21, n. 2, p. 205-235, 1973.
- CHENG-HUNG, C. et al. Quercetin supplementation attenuates cisplatin induced myelosuppression in mice through regulation of hematopoietic growth factors and hematopoietic inhibitory factors. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 110, p. 1-10, 2022.
- DASARI, S. et al. Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci.*, v. 23, n. 3, p. 1-25, 2022.
- DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Ass.*, v. 46, n. 3, p. 208-209, 1957.
- FILHO, A. W. et al. Quercetin: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. *Arch Pharm Res.*, v. 31, n. 36, p. 713-721, 2008.
- GOLD, J. M.; RAJA, A. Cisplatin. *StatPearls [Internet]*, 2023.
- HSU, T. et al. The combination of quercetin and leucine synergistically improves grip strength by attenuating muscle atrophy by multiple mechanisms in mice exposed to cisplatin. *Plos One*, v. 18, n. 9, p. 1-10, 2023.
- ITO, Y. et al. Cisplatin Neurotoxicity Presenting as Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 19, p. 415-417, 1998.
- LIPPERT, B. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. New York: Wiley-VCH, 2006.
- LIU, H.; LEE, J. I.; AHN, T. G. Effect of quercetin on the anti-tumor activity of cisplatin in EMT6 breast tumor-bearing mice. *Obstet Gynecol Sci.*, v. 62, n. 4, p. 242-248, 2019.

- LOMELI, N. et al. Cisplatin induces BDNF downregulation in middle-aged female rat model while BDNF enhancement attenuates cisplatin neurotoxicity. *Exp Neurol.*, 2023.
- MEHTA, V.; SINGH, T. R.; UDAYABANU, M. Quercetin ameliorates chronic unpredicted stress-induced behavioral dysfunction in male Swiss albino mice by modulating hippocampal insulin signaling pathway. *Physiol Behav.*, v. 182, p. 10-16, 2017.
- MULDER, G. B.; PRITCHETT, K. Rodent analgesiometry: the hot plate, tail flick and Von Frey hairs. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, v. 43, n. 3, p. 54–55, 2004.
- PATIL, C. S. et al. Protective Effect of Flavonoids against Aging- and Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment in Mice. *Pharmacology*, v. 69, p. 59-67, 2003.
- SALEHI, L. Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*, v. 5, p. 11849-11872, 2020.
- Sebastian R. S.; Goldman J. D.; Moshfegh A. J. Dietary Intake and Sources of Flavonoids by Adults in the U.S. What We Eat in America, NHANES 2017-2018. *FSRG Dietary Data Briefs [Internet]*, 2023.
- VUKOVIC, R. et al. Alteration of Oxidative stress and apoptotic markers alterations in the rat prefrontal cortex influence behavioral response induced by cisplatin and N-acetylcysteine in the tail suspension test. *J. Integr. Neurosci.*, v. 20, n. 3, p. 711 - 718, 2021.
- Zhang, X. et al. Quercetin Enhances Cisplatin Sensitivity of Human Osteosarcoma Cells by Modulating microRNA-217-KRAS Axis. *Mol Cells*, v. 38, n. 7, p. 638-642, 2015.

CAPÍTULO IV

EFEITO NEUROPROTETOR DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE HIMANTHUS DRASTICUS SOBRE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CAMUNDONGOS SWISS INDUZIDOS A NEUROTOXICIDADE POR CISPLATINA

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF *HIMANTHUS DRASTICUS* LEAVES ON BEHAVIORAL CHANGES AND OXIDATIVE STRESS IN SWISS MICE INDUCED TO NEUROTOXICITY BY CISPLATIN

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-4

Madna Costa Freitas¹
Iara Kessila Milhome Vasconcelos²
Renê Felipe de Freitas³
David Ribeiro Fontenele³
Cláudio Costa dos Santos⁴
Edna Maria Camelo Chaves⁵
Gislei Frota Aragão⁵

¹ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

² Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Graduando em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Doutor em Química Orgânica. Professor Associado do Centro de Engenharias. Universidade Federal Rural do Semi-Árido - UFRSA

⁵ Doutor(a) em Farmacologia. Professor(a) Adjunto da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

A cisplatina, amplamente utilizada como quimioterápico, é eficaz no tratamento de diversos tipos de câncer, mas seu uso é limitado por efeitos adversos graves, como a neurotoxicidade. A *Himantanthus drasticus*, tradicionalmente utilizada para tratar inflamações e infecções, apresenta atividade antioxidante, sugerindo um potencial neuroprotetor. Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito neuroprotetor do Extrato Etanólico das folhas de *Himantanthus Drasticus* (EEHD) sobre comportamentos e parâmetros de estresse oxidativo em camundongos Swiss submetidos à neurotoxicidade induzida por cisplatina. Os camundongos foram divididos em grupos: controle, cisplatina, e tratados com EEHD (10, 50 e 100 mg/kg) por 7 dias (D1 ao D7), anteriormente, no D0 foram induzidos a neurotoxicidade com uma dose de 10 mg/kg de cisplatina. Os testes incluíram campo aberto, Rota-Rod, placa quente e análise bioquímica de malondialdeído (MDA) e glutatona reduzida (GSH). Os resultados mostraram que o EEHD, especialmente nas doses de 50 e 100 mg/kg,

melhorou a locomoção, reduziu comportamentos ansiosos e aumentou a coordenação motora e o tempo de latência no teste de placa quente. O EEHD também reduziu significativamente os níveis de MDA, um indicador de estresse oxidativo, e aumentou os níveis de GSH, demonstrando uma ação antioxidante eficaz. Conclui-se que *Himantanthus drasticus* possui um efeito neuroprotetor, sendo uma potencial ferramenta terapêutica, com as doses mais altas apresentando maior eficácia. Esses resultados indicam seu potencial no tratamento de neurotoxicidade induzida por quimioterápicos.

Palavras-chave: Neuroproteção. Estresse oxidativo. Comportamento. *Himantanthus drasticus*. Cisplatina.

ABSTRACT

Cisplatin, widely used as a chemotherapeutic agent, is effective in treating various types of cancer but its use is limited by severe adverse effects, such as neurotoxicity. *Himantanthus drasticus*, traditionally used to treat



inflammations and infections, exhibits antioxidant activity, suggesting potential neuroprotective effects. Thus, this study aimed to evaluate the neuroprotective effect of the Ethanolic Extract of Himatanthus Drasticus leaves (EEHD) on behavioral changes and oxidative stress parameters in Swiss mice subjected to cisplatin-induced neurotoxicity. Mice were divided into groups: control, cisplatin, and treated with EEHD (10, 50, and 100 mg/kg) for 7 days (D1 to D7). On D0, neurotoxicity was induced with a 10 mg/kg dose of cisplatin. The tests included open field, Rota-Rod, hot plate, and biochemical analysis of malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH). Results showed that EEHD, especially at doses of 50 and

100 mg/kg, improved locomotion, reduced anxious behaviors, and increased motor coordination and latency time in the hot plate test. EEHD also significantly reduced MDA levels, an indicator of oxidative stress, and increased GSH levels, demonstrating an effective antioxidant action. In conclusion, Himatanthus drasticus has neuroprotective effects, representing a potential therapeutic tool, with higher doses showing greater efficacy. These results indicate its potential for treating chemotherapeutic-induced neurotoxicity.

Keywords: Neuroprotection. Oxidative stress. Behavior. Himatanthus drasticus. Cisplatin.

1. INTRODUÇÃO

A cisplatina (cis-diamino-dicloro-platina II) é amplamente utilizada como quimioterápico eficaz no tratamento de uma variedade de neoplasias, incluindo cânceres de pulmão, bexiga, ovário e testículos. No entanto, seu uso clínico é severamente limitado por uma série de efeitos adversos graves, incluindo nefrotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade (Dasari *et al.*, 2014).

A neurotoxicidade, em particular, representa um desafio significativo, pois pode resultar em danos irreversíveis ao sistema nervoso central, manifestando-se em sintomas como neuropatia periférica, comprometimento cognitivo e alterações comportamentais (Kubra *et al.*, 2024). Acredita-se que esses efeitos neurotóxicos estejam relacionados ao aumento do estresse oxidativo, que resulta no acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO) e na depleção das defesas antioxidantes endógenas, levando à disfunção mitocondrial e à morte neuronal (Drechsel; Patel, 2008).

Com o aumento da toxicidade oxidativa induzida pela cisplatina, o interesse na pesquisa por agentes neuroprotetores naturais, especialmente com propriedades antioxidantes, tem crescido consideravelmente. As plantas medicinais têm sido exploradas ao longo dos séculos como uma fonte rica de compostos bioativos, muitos dos quais apresentam efeitos benéficos para a saúde humana, incluindo a proteção contra danos oxidativos (Zhou *et al.*, 2022).

A *Himatanthus drasticus*, popularmente conhecida como "janaguba", é uma planta nativa do Brasil, tradicionalmente utilizada em comunidades locais para tratar uma ampla gama de condições, como inflamações, febres e infecções (Rebouças *et al.*, 2011). Análises fitoquímicas demonstraram que o extrato etanólico das folhas dessa planta contém uma variedade de compostos bioativos, como alcaloides e flavonoides, conhecidos por suas

propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antinociceptivos (Almeida *et al.*, 2017). A atividade antioxidante, em particular, sugere um potencial neuroprotetor, uma vez que o estresse oxidativo está fortemente envolvido em mecanismos de neurodegeneração (Olufunmilayo *et al.*, 2023).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito neuroprotetor do Extrato Etanólico das folhas de *Himatanthus Drasticus* (EEHD) sobre as alterações comportamentais e os parâmetros de estresse oxidativo em camundongos *Swiss* submetidos à neurotoxicidade induzida por cisplatina.

2. METODOLOGIA

2.1. ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Os animais utilizados neste estudo foram manipulados em conformidade com as diretrizes estabelecidas no Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (National Research Council, 2011), a partir da aprovação pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (CEUA–UECE), sob o registro número 31032.004106/2024-14.

Foram utilizados 35 camundongos (*Mus musculus*) da linhagem *Swiss*, com peso corporal entre 25 e 30 gramas, provenientes do biotério do Centro Universitário Christus – Unichristus. Os animais foram alojados em caixas-moradias (41 cm x 34 cm x 16 cm) em sala de quarentena do Instituto Superior de Ciências Biomédicas (ISCB) da Universidade Estadual do Ceará (UECE), onde foram mantidos em condições controladas de temperatura a 26 ± 2 °C, com ciclo de iluminação de 12/12 h de luz/escuro, e acesso a água e ração ad libitum, exceto durante os curtos períodos de teste.

2.2. PLANTA

A planta foi coletada no município de Araiões, estado do Maranhão. A coleta foi realizada em fevereiro de 2022. O extrato etanólico das folhas foi preparado na Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA. Código do cadastro SisGen: A64B2AB. O EEHD foi pesado e diluído em água destilada para ser administrado via oral nas doses de 10 mg/kg, 50 mg/kg e 100 mg/kg.

2.3. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram randomizados em cinco grupos experimentais, cada um composto por 7 camundongos *Swiss* machos. No primeiro dia do experimento (D0), todos os grupos,

exceto o grupo controle, foram submetidos à indução de neurotoxicidade por meio de injeção intraperitoneal (i.p.) de cisplatina, administrada na dose de 10 mg/kg. 24h após a indução (D1), foi iniciado o tratamento, que se estendeu até o sétimo dia (D7).

O grupo 1 (controle) recebeu injeção i.p. de água destilada no D0, seguido de tratamento oral com água destilada diariamente, do D1 ao D7. O grupo 2 (cisplatina) foi induzido com cisplatina (10 mg/kg, i.p.) no D0 e recebeu tratamento oral diário com água destilada até o D7. Os grupos 3, 4 e 5 foram induzidos com cisplatina (10 mg/kg, i.p.) no D0, porém tratados oralmente com EEHD nas doses de 10 mg/kg, 50 mg/kg e 100 mg/kg, respectivamente, do D1 ao D7.

Ao final do período de tratamento, no D7, todos os animais foram submetidos a testes comportamentais e em seguida foram eutanasiados por decapitação utilizando guilhotina, conforme os protocolos éticos estabelecidos. Os cérebros dos animais foram dissecados para análises posteriores de estresse oxidativo.

2.4. TESTES COMPORTAMENTAIS

No sétimo dia (D7), 60 minutos após a administração do tratamento, os animais foram avaliados em uma série de testes comportamentais, incluindo o campo aberto, rotarod, esquiva ativa e placa quente. Entre cada animal testado, os equipamentos utilizados nos testes foram devidamente higienizados com uma solução de álcool a 5%, com o objetivo de reduzir ao máximo a influência de odores deixados pelo animal anterior sobre o desempenho do próximo.

2.4.1. Campo aberto

Este teste é amplamente utilizado como uma avaliação inicial para mensurar a atividade locomotora e exploratória dos roedores. O campo aberto é composto por um aparato de acrílico com paredes transparentes e piso preto, medindo 30 x 30 x 15 cm, dividido em 9 quadrantes de tamanhos iguais. Os animais, individualmente, foram colocados no centro do dispositivo e permaneceram ali por 5 minutos. O primeiro minuto foi reservado para permitir que o animal se adaptasse ao ambiente. Os parâmetros analisados durante os 4 minutos subsequentes incluíram: o número de cruzamentos com as quatro patas, que reflete a atividade exploratória (movimentação espontânea), a quantidade de comportamentos de autolimpeza (*grooming*) e o número de elevações sobre as duas patas, sem o apoio das paredes de acrílico (*rearing*), conforme registrado por Archer (1973).

2.4.2. Rotarod

Esse teste foi realizado para avaliar a coordenação motora. Os animais foram submetidos a uma sessão de treinamento prévia ao teste para adaptação. Em seguida, foram colocados na barra rotatória, e o número de quedas foi registrado durante um período de 3 minutos (Carlini; Burgos, 1979; Dunham; Miya, 1957).

2.4.3. Esquiva ativa

Este teste foi utilizado para avaliar a memória aversiva. O teste de esquiva ativa foi realizado em uma câmara com dois compartimentos, ambos com pisos metálicos conectados, separados por uma porta que permanecia aberta. Os animais passaram por um treinamento 24 horas antes do teste para se adaptarem ao equipamento. Durante o teste, após um minuto de habituação, os animais receberam um estímulo sonoro de 5 segundos, seguido por choques constantes nas patas com intensidade de 0,2 mA. Os choques e o som podiam ser evitados quando o animal atravessava para o outro compartimento. O intervalo entre os ciclos foi de 60 segundos, com um total de 5 ciclos de som seguido de choque. Os resultados foram expressos como a latência de fuga, que corresponde ao tempo necessário para o animal mudar de compartimento, e pelo número de esquivas após o estímulo sonoro (Banar *et al.*, 2010).

2.4.4. Placa Quente

Este teste foi realizado para avaliar a atividade antinociceptiva central. No experimento, o animal foi colocado sobre uma superfície metálica aquecida a $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, sendo contido por um cilindro de plástico transparente. O objetivo era medir o tempo de latência, ou seja, o intervalo até o animal demonstrar sinais de desconforto, como levantar ou lamber a pata. Esse tempo foi registrado manualmente com o uso de um cronômetro, conforme descrito por Mulder e Pritchett (2004).

2.5. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO

Após a realização dos testes comportamentais, os cérebros dos animais foram homogeneizados em tampão de fosfato de sódio (pH = 7,4) para as análises neuroquímicas. O nível de peroxidação lipídica nos tecidos foi avaliado por meio da quantificação de espécies reativas que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS), incluindo o malondialdeído (MDA) (Huong *et al.*, 1998).

Primeiramente, as amostras foram homogeneizadas em tampão fosfato 150 mM e centrifugadas a 13.000 rpm por 15 minutos a 4 °C, resultando na separação do sobrenadante. Em seguida, 63 µL desse sobrenadante foram misturados com 100 µL de ácido perclórico a 35% em microtubos Eppendorf e centrifugados a 7.000 rpm por 15 minutos a 4 °C. Posteriormente, 150 µL do sobrenadante foram combinados com 50 µL de ácido tiobarbitúrico a 1,2%, e as amostras foram aquecidas em banho-maria a 95 °C por 30 minutos. Após o aquecimento, 150 µL das amostras foram transferidos para uma placa de microtitulação, e a quantificação do MDA foi feita utilizando um leitor de placas para medir a absorbância a 535 nm. Os resultados foram expressos em µg de MDA por grama de tecido (Ohkawa; Ohishi; Yagi, 1979).

2.6. DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLUTATIONA REDUZIDA (GSH)

Os níveis de GSH foram mensurados para avaliar as defesas antioxidantes endógenas contra o estresse oxidativo. A técnica utilizada baseou-se na reação do reagente de Ellman (DTNB) com os grupos tiol livres. Os homogenatos do tecido cerebral foram misturados com água destilada e ácido tricloroacético (TCA) a 50%, sendo posteriormente agitados e centrifugados a 3.000 rpm por 15 minutos a 4°C. O sobrenadante foi coletado e combinado com tampão Tris-HCl 0,4 M (pH 8,9) e DTNB 0,01M. Após 1 minuto de reação, a leitura foi realizada em leitor de placas a uma absorbância de 412 nm. A concentração de GSH foi determinada em µg de GSH por grama de tecido, utilizando uma curva padrão (Sedlak; Lindsay, 1968).

2.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (SEM) ou, quando apropriado, como média com intervalo de confiança. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, e as diferenças estatísticas, com seus respectivos níveis de significância, foram determinadas por análise de variância (ANOVA) de uma via (*one-way*) para dados paramétricos, seguida do teste de Dunnett, com $p < 0,05$. Para dados não paramétricos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste post-hoc de Dunn. As análises foram realizadas no software GraphPad Prism versão 9.0.

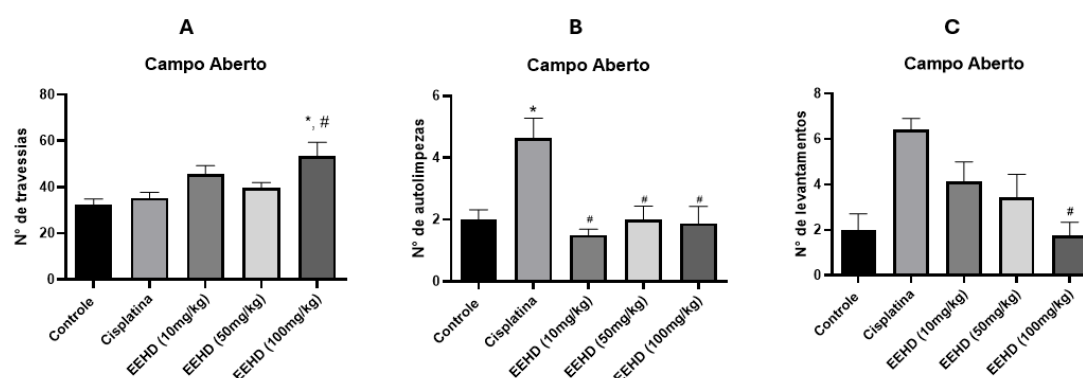
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. ATIVIDADE LOCOMOTORA E EXPLORATÓRIA E POTENCIAL ANSIOLÍTICO DO EEHD NO TESTE DE CAMPO ABERTO

Os resultados obtidos no teste de campo aberto demonstraram que o tratamento com EEHD na dose de 100 mg/kg apresentou um aumento no número de travessias (Figura 1A) em comparação ao grupo controle ($53,50 \pm 5,920$ vs. $32,50 \pm 2,327$) e ao grupo cisplatina ($35,20 \pm 2,596$), sem diferenças significativas nas demais doses de EEHD (10 mg/kg: $45,63 \pm 3,669$; 50 mg/kg: $39,71 \pm 2,347$). Em relação ao número de autolimpezas (Figura 1B), a cisplatina promoveu um aumento em comparação ao controle ($4,625 \pm 0,6529$ vs. $2,000 \pm 0,3162$). O EEHD, nas doses de 10, 50 e 100 mg/kg, reduziu o número de autolimpezas em relação à cisplatina ($1,500 \pm 0,1890$; $2,000 \pm 0,4364$; $1,875 \pm 0,5489$, respectivamente), sem diferença significativa em relação ao grupo controle.

Em relação ao número de levantamentos (Figura 1C), a cisplatina apresentou um aumento nesse comportamento em comparação ao grupo controle ($6,400 \pm 0,5099$ vs. $2,000 \pm 0,7071$). O EEHD, na dose de 100 mg/kg, reduziu o número de levantamentos em relação ao controle ($1,750 \pm 0,5901$) e à cisplatina, indicando um possível efeito ansiolítico dessa dose do extrato. Esses dados sugerem que o EEHD, especialmente em doses mais altas, pode modular positivamente o comportamento exploratório e reduzir comportamentos associados à ansiedade.

Figura 1 – Efeito do EEHD sobre as alterações exploração e ansiedade no teste de campo aberto.



Fonte: Autoria própria.

Figura 1. Efeitos de diferentes tratamentos no número de travessias (A), número de autolimpezas (B) e número de levantamentos (C) no teste de campo aberto. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM).

Teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a normalidade dos dados. ANOVA seguido do pós-teste de Dunnett foi aplicado para as análises de travessias (A) e autolimpezas (B), e o teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunns foi utilizado para os levantamentos (C). Os valores significativos são indicados como (*), $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle, e (#), $p < 0,05$ em comparação ao grupo cisplatina.

Os resultados obtidos com o (EEHD) no teste de campo aberto indicam uma potencial ação ansiolítica, evidenciada pelo aumento do número de travessias na dose mais alta (100 mg/kg) e pela redução de comportamentos relacionados à ansiedade, como autolimpezas e levantamentos. Esses achados podem ser justificados pelos possíveis mecanismos neurofisiológicos envolvidos na modulação da atividade locomotora e da resposta ao estresse induzida por compostos bioativos presentes no extrato.

A literatura sugere que extratos de plantas ricas em alcaloides e triterpenos, como o *Himatanthus drasticus*, podem atuar sobre o sistema nervoso central, especialmente em receptores de neurotransmissores como GABA e serotonina, que estão diretamente relacionados à regulação do comportamento ansioso e locomotor (Almeida *et al.*, 2017). Estudos prévios demonstram que extratos de plantas contendo essas substâncias bioativas exercem efeitos ansiolíticos ao modular a excitabilidade neuronal e reduzir os níveis de estresse oxidativo no cérebro, o que poderia explicar os resultados observados no aumento da exploração de ambientes novos e na redução de comportamentos defensivos, como as autolimpezas (Melo *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2015)

Além disso, a capacidade do EEHD de reduzir o número de levantamentos pode ser atribuída à sua ação sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), um sistema crucial na resposta ao estresse. Evidências indicam que plantas com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como o *Himatanthus drasticus*, podem mitigar a ativação excessiva desse eixo, promovendo uma resposta comportamental mais equilibrada frente a situações de estresse ou ansiedade (Melo *et al.*, 2019; Baslam *et al.*, 2024). Assim, os efeitos ansiolíticos e moduladores comportamentais observados com o EEHD são compatíveis com a literatura que discute as propriedades neuroprotetoras e ansiolíticas de extratos vegetais com perfis fitoquímicos semelhantes.

3.2. ANÁLISE DO DESEMPENHO MOTOR NO TESTE DE ROTAROD

Os resultados obtidos no teste de Rota Rod, representados na figura 2, indicam que o tratamento com EEHD influenciou significativamente o desempenho motor dos animais. Na

figura 2A, o número de quedas foi maior no grupo cisplatina ($6,00 \pm 0,7071$) em comparação ao grupo controle ($4,00 \pm 0,2582$), indicando prejuízo motor. O tratamento com EEHD nas doses de 50 mg/kg e 100 mg/kg resultou em uma diminuição no número de quedas em relação ao grupo cisplatina ($1,200 \pm 0,200$ e $1,500 \pm 0,6191$, respectivamente), sugerindo um efeito protetor do extrato em doses mais altas. Em relação ao tempo de latência para a queda (Figura 1B), a cisplatina reduziu esse parâmetro em comparação ao controle ($42,50 \pm 4,460$ vs. $113,3 \pm 3,283$). O EEHD, na dose de 100 mg/kg, aumentou o tempo de latência em relação à cisplatina ($102,4 \pm 12,36$), o que sugere um efeito benéfico do extrato nessa dosagem.

Figura 2 – Efeito do EEHD sobre a coordenação motora no teste de Rota Rod

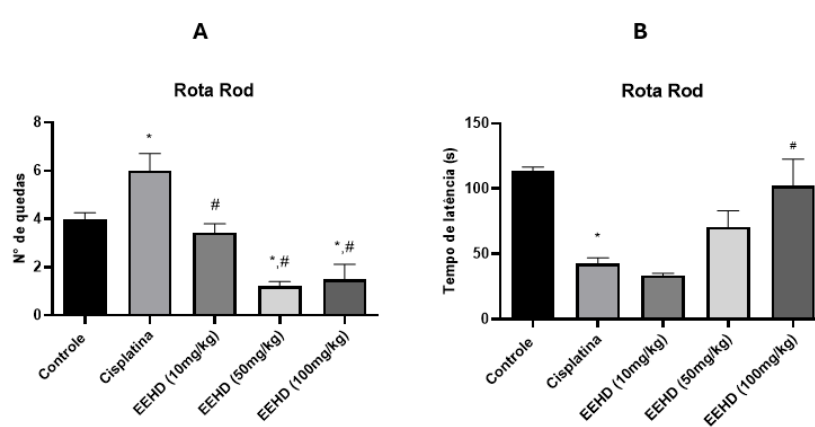


Figura 2. Efeitos de diferentes tratamentos no número de quedas (A) e no tempo de latência (B) no teste de Rota Rod. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a normalidade dos dados. ANOVA seguido do pós-teste de Dunnett foi aplicado para as análises de ambos os parâmetros (A e B). Os valores significativos são indicados como (*), $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle, e (#), $p < 0,05$ em comparação ao grupo cisplatina.

Os achados indicam que a administração de EEHD, especialmente em doses mais altas (50 e 100 mg/kg), atenua os efeitos deletérios da cisplatina sobre a coordenação motora e o equilíbrio, conforme observado pela redução no número de quedas e o aumento do tempo de latência. Estudos anteriores sugerem que o *Himatanthus drasticus* contém compostos bioativos, como iridoides e triterpenos, que possuem propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, podendo mitigar o dano neurológico causado por agentes quimioterápicos como a cisplatina, que induz estresse oxidativo e neurotoxicidade (Sousa *et al.*, 2015; Melo *et al.*, 2019). A capacidade do EEHD em melhorar o desempenho motor pode estar relacionada à sua ação moduladora sobre os receptores dopaminérgicos e a redução da inflamação no sistema nervoso central, conforme descrito em estudos com outros extratos vegetais com perfis fitoquímicos semelhantes (Baslam *et al.*, 2024; Hazim *et al.*, 2014).

3.3. AVALIAÇÃO DE MEMÓRIA E APRENDIZAGEM NO TESTE DE ESQUIVA ATIVA

A análise da latência média de fuga no teste de esQUIVA ativa (Figura 3A) indicou que a cisplatina aumentou significativamente esse tempo quando comparado ao grupo controle ($50,08 \pm 8,374$ vs. $25,85 \pm 4,785$ segundos), indicando um prejuízo nas respostas de fuga. O tratamento com EEHD, nas doses de 10, 50 e 100 mg/kg, reduziu a latência em comparação com a cisplatina ($8,864 \pm 2,440$; $9,859 \pm 1,703$; $8,451 \pm 1,358$ segundos, respectivamente), sugerindo uma melhora na resposta de esQUIVA ativa. Em relação ao número de esQUIVAS (Figura 3B), os animais tratados com cisplatina exibiram um desempenho inferior ao controle ($0,200 \pm 0,200$ vs. $1,000 \pm 0,200$), enquanto os grupos tratados com EEHD, nas doses de 50 mg/kg e 100 mg/kg, apresentaram um número significativamente maior de esQUIVAS ($2,429 \pm 0,4809$ e $3,000 \pm 0,3651$, respectivamente).

Figura 3 – Efeito do EEHD na memória e aprendizagem no teste de EsQUIVA Ativa

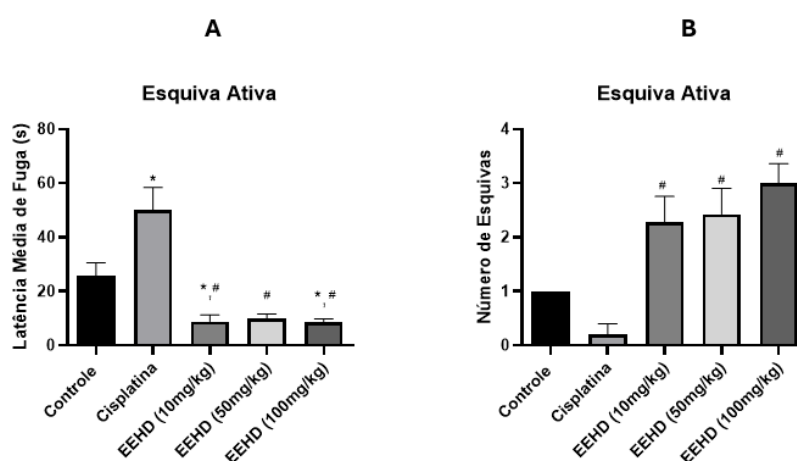


Figura 3. Efeitos de diferentes tratamentos na latência média de fuga (A) e no número de esQUIVAS (B) no teste de esQUIVA ativa. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a normalidade dos dados. ANOVA seguido do pós-teste de Dunnett foi aplicado para a análise da latência de fuga (A), e o teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunns foi utilizado para o número de esQUIVAS (B). Os valores significativos são indicados como (*), $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle, e (#), $p < 0,05$ em comparação ao grupo cisplatina.

O teste de esQUIVA ativa é utilizado para avaliar o aprendizado associativo e a memória, sendo um indicador da capacidade cognitiva dos animais de evitarem estímulos aversivos, como choques, ao aprenderem padrões de fuga. A latência média de fugas e o número de esQUIVAS são diretamente influenciados pela integridade do sistema nervoso central, e compostos que modulam neurotransmissão e processos oxidativos são frequentemente testados nesse modelo para avaliar seu impacto neuroprotetor (Naomi *et al.*,

2023). No presente estudo, o EEHD mostrou efeitos benéficos significativos, reduzindo a latência de fuga e aumentando o número de esquivas, o que sugere uma proteção contra os danos cognitivos e motores induzidos pela cisplatina.

Os mecanismos propostos para explicar esses efeitos do EEHD incluem sua ação antioxidante, que combate o estresse oxidativo desencadeado pela cisplatina, e sua capacidade de modular a atividade de enzimas como a acetilcolinesterase, crucial para a neurotransmissão colinérgica. A literatura também indica que os compostos presentes no EEHD, como iridoides e triterpenos, têm efeitos neuroprotetores, protegendo contra o dano neuronal e a inflamação cerebral (Xu *et al.*, 2022; Afsar *et al.*, 2022).

Estudos semelhantes em outras plantas também demonstraram efeitos protetores no teste de esQUIVA ativa. Por exemplo, um estudo com o ginsenosídeo Rb1, extraído do ginseng, mostrou que ele foi capaz de reverter os déficits cognitivos induzidos pela cisplatina em testes comportamentais de esQUIVA ativa e aprendizado espacial, com resultados comparáveis aos observados com o EEHD (Hussien *et al.*, 2021). Ambos os extratos, EEHD e ginseng, demonstraram modular tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação, corroborando seus efeitos benéficos em modelos de neurotoxicidade e em testes de esQUIVA ativa.

3.4. AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO PELO TESTE DE PLACA QUENTE

No teste da placa quente, que avalia a latência para resposta à dor térmica, os resultados indicaram um impacto significativo da cisplatina e do EEHD no tempo de resposta dos animais (Figura 4). O grupo tratado com cisplatina apresentou uma redução significativa no tempo de latência em comparação ao grupo controle ($9,833 \pm 1,167$ vs. $31,33 \pm 0,667$ segundos), sugerindo um prejuízo na resposta nociceptiva. No entanto, os grupos tratados com EEHD nas doses de 50 e 100 mg/kg mostraram um aumento significativo na latência em relação à cisplatina ($33,17 \pm 5,902$ e $34,17 \pm 5,522$ segundos, respectivamente), o que sugere um efeito analgésico do extrato nas doses mais altas.

Figura 4 – Efeito do EEHD sobre a nocicepção no teste de Placa Quente

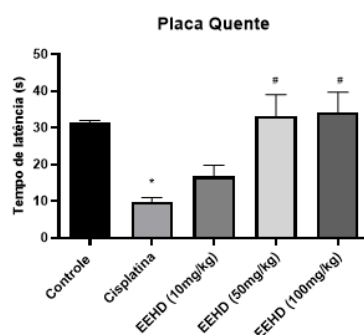


Figura 4. Efeitos de diferentes tratamentos no tempo de latência no teste da placa quente. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a normalidade dos dados. ANOVA seguido do pós-teste de Dunnett foi aplicado para a análise. Os valores significativos são indicados como (*), $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle, e (#), $p < 0,05$ em comparação ao grupo cisplatina.

Os resultados do teste da placa quente indicam que o EEHD possui um potencial efeito protetor contra a hipersensibilidade induzida pela cisplatina, evidenciado pelo aumento da latência para a resposta à dor térmica nas doses mais altas. Estudos prévios com extratos vegetais, como o *Himatanthus drasticus*, demonstram que seus compostos bioativos, incluindo triterpenos e iridoides, podem exercer efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, modulando receptores envolvidos na via nociceptiva, como os receptores opioides e TRPV1 (Hussien *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022). Esse mecanismo pode explicar a restauração do tempo de latência observado nos animais tratados com EEHD.

Um exemplo de um estudo que investigou compostos triterpenos utilizando o teste da placa quente é o estudo com o extrato de *Pterocephalus hookeri*. Esse extrato, rico em triterpenos e iridoides, demonstrou um aumento significativo no limiar de dor no teste da placa quente, similar ao encontrado com o *Himatanthus drasticus* (EEHD) no seu experimento. Os bis-iridoides do *P. hookeri* (50 e 100 mg/kg) aumentaram a latência para a resposta à dor, sugerindo um efeito analgésico central, além de reduzir respostas inflamatórias periféricas, como o *writhing test* induzido por ácido acético (Chen *et al.*, 2018). Este resultado reforça a ideia de que os compostos iridoides e triterpenos exercem ações analgésicas e anti-inflamatórias, corroborando os achados observados no estudo com o EEHD.

3.5. ANÁLISE DOS NÍVEIS DE ESTRESSE OXIDATIVO (MDA E GSH) NO CÉREBRO

A análise dos níveis de malondialdeído (MDA) (Figura 5A) e glutathiona reduzida (GSH) (Figura 5B) no cérebro revela achados significativos sobre o impacto da indução com cisplatina e do tratamento com EEHD no estresse oxidativo. No grupo induzidos com cisplatina, observou-se um aumento significativo nos níveis de MDA ($1228 \pm 36,02 \mu\text{g/mL}$) e uma redução nos níveis de GSH ($655,4 \pm 63,80 \mu\text{g/mL}$) em comparação ao grupo controle ($871,4 \pm 53,43 \mu\text{g/mL}$ para MDA e $927,8 \pm 172,1 \mu\text{g/mL}$ para GSH), indicando um aumento no estresse oxidativo e depleção do sistema antioxidante.

Em contraste, o tratamento com EEHD nas doses de 50 e 100 mg/kg demonstrou uma recuperação nos níveis de GSH ($5010 \pm 1600 \mu\text{g/mL}$ e $5676 \pm 1490 \mu\text{g/mL}$, respectivamente) e redução nos níveis de MDA ($923,3 \pm 65,58 \mu\text{g/mL}$ e $810,4 \pm 52,28 \mu\text{g/mL}$, respectivamente), sugerindo uma eficaz ação antioxidante. Esses achados indicam que o EEHD pode atenuar os danos oxidativos induzidos pela cisplatina, reforçando a capacidade de defesa antioxidante no cérebro.

A análise dos níveis de malondialdeído (MDA) (Figura 5A) e glutathiona reduzida (GSH) (Figura 5B) no cérebro revela insights significativos sobre o impacto do tratamento com cisplatina e EEHD (extrato de *Himatanthus drasticus*) no estresse oxidativo. Nos grupos tratados com cisplatina, observou-se um aumento significativo nos níveis de MDA ($1228 \pm 36,02 \mu\text{g/mL}$) e uma redução nos níveis de GSH ($655,4 \pm 63,80 \mu\text{g/mL}$) em comparação ao grupo controle ($871,4 \pm 53,43 \mu\text{g/mL}$ para MDA e $927,8 \pm 172,1 \mu\text{g/mL}$ para GSH), indicando um aumento no estresse oxidativo e depleção do sistema antioxidante.

Em contraste, o tratamento com EEHD nas doses de 50 e 100 mg/kg demonstrou uma recuperação nos níveis de GSH ($5010 \pm 1600 \mu\text{g/mL}$ e $5676 \pm 1490 \mu\text{g/mL}$, respectivamente) e redução nos níveis de MDA ($923,3 \pm 65,58 \mu\text{g/mL}$ e $810,4 \pm 52,28 \mu\text{g/mL}$, respectivamente), sugerindo uma eficaz ação antioxidante. Esses achados indicam que o EEHD pode mitigar os danos oxidativos induzidos pela cisplatina, reforçando a capacidade de defesa antioxidante no cérebro.

Figura 5 – Efeito do EEHD nos níveis de MDA e GSH no cérebro

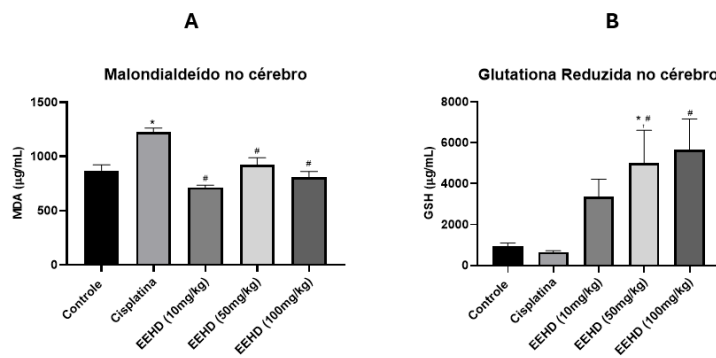


Figura 5. Efeitos de diferentes tratamentos nos níveis de malondialdeído (MDA) (A) e glutathiona reduzida (GSH) (B) no cérebro. As barras representam a média \pm erro padrão da média (EPM). Teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a normalidade dos dados. ANOVA seguido do pós-teste de Dunnett foi aplicado para ambas as análises. Os valores significativos são indicados como (*), $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle, e (#), $p < 0,05$ em comparação ao grupo cisplatina.

A capacidade do EEHD de restaurar os níveis de GSH e reduzir os níveis de MDA pode ser atribuída à presença dos seus compostos bioativos já discutidos neste trabalho com suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Estes compostos atuam modulando enzimas antioxidantes e reduzindo a produção de ROS, o que é essencial para proteger contra a peroxidação lipídica e manter a integridade celular. Estudos semelhantes com outros extratos vegetais também confirmaram que compostos naturais podem reduzir efetivamente o estresse oxidativo e melhorar a defesa antioxidante, corroborando com os efeitos observados do EEHD (Huang *et al.*, 2021; Afsar *et al.*, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo com o *Himatanthus drasticus* (EEHD) indicam efeitos promissores em diversas áreas comportamentais e bioquímicas. No teste de campo aberto, o EEHD nas doses de 50 e 100 mg/kg melhorou a locomoção e reduziu comportamentos indicativos de ansiedade. No teste de Rota-Rod, as mesmas doses demonstraram efeitos protetores significativos sobre a coordenação motora. Além disso, o extrato mostrou uma potente ação analgésica, aumentando o tempo de latência no teste da placa quente, especialmente nas doses de 50 e 100 mg/kg. Em relação ao estresse oxidativo, o EEHD reduziu os níveis de malondialdeído (MDA) e aumentou significativamente os níveis de glutathiona reduzida (GSH), com maior eficácia observada nas doses de 50 e 100 mg/kg.

Esses resultados destacam o potencial do EEHD como um agente neuroprotetor, antioxidante e ansiolítico, com efeitos mais robustos nas doses mais altas. No entanto, são

necessários mais estudos para elucidar os mecanismos exatos envolvidos nesses efeitos, além de investigações em diferentes modelos animais e humanos para confirmar a segurança e eficácia do EEHD em contextos clínicos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Sheyla Cristina Xenofonte de *et al.* Himatanthus drasticus: a chemical and pharmacological review of this medicinal species, commonly found in the Brazilian northeastern region. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 788-793, nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.10.002>.
- AFSAR, Tayyaba *et al.* Reversal of cisplatin triggered neurotoxicity by *Acacia hydaspica* ethyl acetate fraction via regulating brain acetylcholinesterase activity, DNA damage, and pro-inflammatory cytokines in the rodent model. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 22, n. 1, Artigo 179, 2022. DOI: 10.1186/s12906-022-03536-2.
- BASLAM, Abdelmounaim *et al.* The Toxicological and Pharmacological Evaluation of the Anacyclus pyrethrum Aqueous Extract: implications for medicinal and therapeutic applications. **Stresses**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 79-93, 9 jan. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/stresses4010005>.
- CHEN, Yinglan *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a standardized extract of bis-iridoids from *Pteroccephalus hookeri*. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 216, p. 233-238, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.035>.
- DASARI, Shaloam *et al.* Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 740, p. 364-378, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.
- DRECHSEL, Derek A.; PATEL, Manisha. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 44, n. 11, p. 1873-1886, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.008>.
- HAZIM, Ammar Imad *et al.* Anxiolytic-like effects of mitragynine in the open-field and elevated plus-maze tests in rats. **The Journal Of Physiological Sciences**, [S.L.], v. 64, n. 3, p. 161-169, 25 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12576-014-0304-0>.
- HUANG, Yanping *et al.* Antioxidant and Anti-inflammatory Properties Mediate the Neuroprotective Effects of Hydro-ethanolic Extract of *Tiliacora triandra* Against Cisplatin-induced Neurotoxicity. **Journal Of Inflammation Research**, [S.L.], v. 14, p. 6735-6748, dez. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s340176>.
- HUSSIEN, Mohamed *et al.* Impact of ginseng on neurotoxicity induced by cisplatin in rats. **Environmental Science And Pollution Research**, [S.L.], v. 29, n. 41, p. 62042-

62054, 16 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-16403-y>.

KUBRA, Hussaini Syeda Zaineb *et al.* A Prospective Observational Study on Neurotoxicity of Chemotherapy - A Critical Analysis. **Journal Of Radiology And Oncology**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 022-029, 2 abr. 2024. Heighten Science Publications Corporation. <http://dx.doi.org/10.29328/journal.jro.1001061>.

MELO, Nayara Costa de *et al.* Anxiolytic and Antidepressant Effects of the Hydroethanolic Extract from the Leaves of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke: a study on zebrafish (*Danio rerio*). **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 106, 11 jul. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph12030106>.

NAOMI, Ruth *et al.* Dietary Polyphenols as a Protection against Cognitive Decline: evidence from animal experiments; mechanisms and limitations. **Antioxidants**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 1054, 5 maio 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox12051054>.

OLUFUNMILAYO, Edward O. *et al.* Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. **Antioxidants**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 517, 18 fev. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox12020517>.

REBOUÇAS, Sebastião de Oliveira *et al.* Antiproliferative effect of a traditional remedy, *Himatanthus articulatus* bark, on human cancer cell lines. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 137, n. 1, p. 926-929, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.006>.

SOUSA, Damião de *et al.* A Systematic Review of the Anxiolytic-Like Effects of Essential Oils in Animal Models. **Molecules**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 18620-18660, 14 out. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules201018620>.

XU, Xiaowei *et al.* Application Potential of Plant-Derived Medicines in Prevention and Treatment of Platinum-Induced Peripheral Neurotoxicity. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.01295.

ZHOU, Jie *et al.* Protective Effect of Natural Antioxidants on Reducing Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. **Disease Markers**, [S.L.], v. 2022, p. 1-17, 14 nov. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1612348>.

CAPÍTULO V

EFEITO HIPOLIPEMIANTE DE RIPARINA II EM MODELO DE DISLIPIDEMIA INDUZIDA POR POLOXAMER 407 EM CAMUNDONGOS

LIPID-LOWERING EFFECT OF RIPARIN II IN A POLOXAMER 407-INDUCED DYSLIPIDEMIA MODEL IN MICE

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-5

Pedro Janelson dos Santos Lima ¹
Carla Brígida Teixeira Magalhães Lima ²
Kalleu Fernando de Alencar Carvalho ³
Iardja Stéfane Lopes Sales ⁴
Jailton de Souza Ferrari ⁵
Francisca Cléa Florenço de Sousa ⁶

¹ Mestrando em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará - UFC

² Mestranda em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará - UFC

³ Mestrando em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará -UFC

⁴ Doutora em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará - UFC

⁵ Professor Associado do Departamento de Química - Universidade Federal da Paraíba - UFPB

⁶ Professora Titular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do Ceará - UFC

RESUMO

As dislipidemias são alterações metabólicas lipídicas que afetam a corrente sanguínea, caracterizadas por aumento do colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade e diminuição da lipoproteína de alta densidade. Essas alterações estão associadas a riscos cardiovasculares e à aterosclerose, podendo levar a eventos cardiovasculares graves. Diante disso, o desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos tem se baseado na investigação de substâncias de origem natural, como os polifenóis, encontrados em plantas como a oliveira, e a tiramina, uma monoamina, estudada por seus efeitos no metabolismo de lipídeos e carboidratos. As riparinas (RIP), compostos derivados da tiramina, apresentam atividade bioativa, e têm sido estudadas por seus efeitos no Sistema Nervoso Central, incluindo propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antioxidantes. Neste estudo, RIP II foi avaliada quanto à sua ação hipolipemiante no modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer-407 (P-407) em camundongos. Os resultados mostraram que a RIP II foi capaz de reduzir os níveis de colesterol total, triglicerídeos e glicose no plasma, revertendo os efeitos do P-407. Esses achados

sugerem que a RIP II demonstra potencial terapêutico no tratamento de dislipidemias. No entanto, são necessários mais estudos em diferentes modelos animais, além de ensaios toxicológicos e clínicos para avaliar a eficácia e segurança desse composto. Em suma, a RIP II apresenta benefícios promissores para o controle das dislipidemias e condições relacionadas, podendo ser uma alternativa no desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos.

Palavras-chave: Dislipidemia. Hipolipemiante. Riparina. Poloxamer.

ABSTRACT

Dyslipidemias are lipid metabolic alterations that affect the bloodstream, characterized by an increase in total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and a decrease in high-density lipoprotein. These alterations are associated with cardiovascular risks and atherosclerosis and can lead to serious cardiovascular events. Given this, the development of new pharmacological treatments has been based on investigating substances of natural origin, such as polyphenols, found in plants such as the olive tree, and tyramine,

a monoamine, studied for its effects on lipid and carbohydrate metabolism. Riparins (RIP), compounds derived from tyramine, have bioactive activity and have been studied for their effects on the Central Nervous System, including anxiolytic, antidepressant, and antioxidant properties. In this study, RIP II was evaluated for its lipid-lowering action in the model of dyslipidemia induced by Poloxamer-407 (P-407) in mice. The results showed that RIP II could reduce total cholesterol, triglycerides, and glucose levels in plasma, reversing the effects of P-407. These findings suggest that RIP

II demonstrates therapeutic potential in the treatment of dyslipidemias. However, further studies in different animal models, in addition to toxicological and clinical trials, are needed to evaluate the efficacy and safety of this compound. In summary, RIP II presents promising benefits for the control of dyslipidemias and related conditions and may be an alternative in the development of new pharmacological treatments.

Keywords: Dyslipidemia. Lipid-lowering. Riparina. Poloxamer.

1. INTRODUÇÃO

As dislipidemias são definidas como uma alteração metabólica lipídica presente na corrente sanguínea, incluindo o aumento de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL). O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como a LDL, resulta em hipercolesterolemia (Ye, Zhang, 2017; Bohula et al., 2018).

É bem descrito na literatura que as dislipidemias são fatores de risco cardiovasculares e estão associadas à aterosclerose e, conseqüentemente, com infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A redução dos níveis sanguíneos de colesterol-LDL (c-LDL) reduz a chance de eventos cardiovasculares tanto na prevenção primária como na secundária, assim como a redução dos níveis de triglicerídeos e o aumento dos níveis de colesterol-HDL (c-HDL) também colaboram para a inibição do processo aterosclerótico (SBC, 2007; Santos et al., 2013).

É estimado que hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, altos níveis de c-LDL e baixos níveis de c-HDL são relatados em cerca de 40% da população, sendo a doença cardíaca coronária a principal causa de morte nos países em desenvolvimento (Hedayatnia et al., 2020).

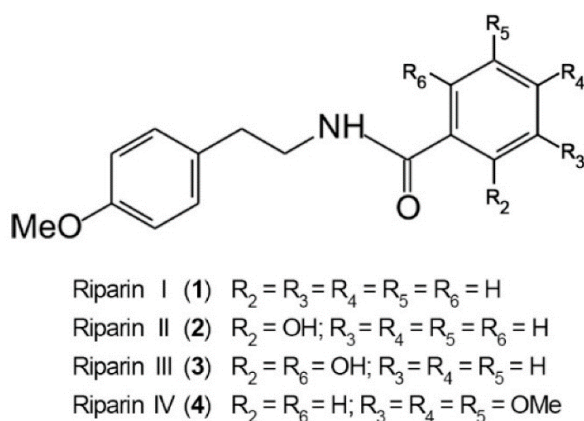
Ademais, os hipolipemiantes atualmente disponíveis, apesar de bem tolerados, apresentam vários efeitos indesejáveis. Dentre estes, cefaleia, insônia, sintomas gastrintestinais, alterações cutâneas, litíase biliar, alteração da absorção e da metabolização de outros fármacos, aumento das taxas sanguíneas de enzimas musculares (creatinofosfoquinase - CK) e hepáticas (AST e ALT), da creatinina, da glicose, do ácido úrico, proteinúria, comprometimento muscular, hepático, renal e neurológico (Forti; Diamant, 2008).

Diante do exposto, na busca e desenvolvimento farmacológico é crescente o uso de derivados de fontes naturais. Entre os grupos de substâncias mais estudados, destacam-se os

polifenóis, os quais estão presentes em plantas como a oliveira (Sánchez Macarro et al., 2020), chá verde (Liao et al., 2019) e uva (Bedê et al., 2020). A tiramina é uma monoamina amplamente encontrada na natureza em vegetais e presente no metabolismo animal. Em humanos, é considerada uma amina traço devido aos seus baixos níveis plasmáticos (Pessione, Cirrincione, 2016; Gainetdinov, Hoener, Berry, 2018). A tiramina parece afetar o metabolismo de lipídios e carboidratos. Em um estudo realizado em ratos diabéticos induzidos experimentalmente por aloxana, a tiramina foi capaz de reduzir a glicose plasmática, bem como os níveis de colesterol e triglicerídeos nesses animais (Lino et al., 2007).

As riparinas, inicialmente isoladas do fruto da *Aniba riparia*, e hoje, obtidas sinteticamente, segundo Barbosa et al. (1987), são alcamidas, contendo uma função amida restrita a poucos representantes na natureza. São compostos bioativos, sendo formadas da união da tiramina (uma feniletilamina) com o ácido benzoico. A Riparina II (RIP II) apresenta uma hidroxila como substituinte no ácido benzoico, o que a difere da Riparina I (RIP I) (Figura 1). Estudos anteriores mostraram que a RIP II, administrada agudamente, apresentou efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo atividade ansiolítica, antidepressiva e antioxidante, além de anti-inflamatória e antinociceptiva (Sales et al., 2024; Teixeira et al., 2013). Neste cenário, o presente estudo tem como objetivo investigar as propriedades para além do SNC de Riparina II [(O-Metil)-N-2- hidroxibenzoil-tiramina], pela avaliação da sua potencial ação hipolipemiante em um modelo de dislipidemia induzido por Poloxamer-407 (P-407) em camundongos.

Figura 1 – Estrutura química das Riparinas I, II, III e IV.



Fonte: Nascimento et al. 2016.

2. METODOLOGIA

2.1. ANIMAIS

Foram utilizados camundongos C57BL/6, machos, pesando entre 18-24 g, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram acondicionados em gaiolas apropriadas e mantidos sob temperatura de 22 ± 2 °C, em ciclo claro/escuro de 12/12 horas, recebendo ração padrão (exceto no primeiro e último dia do protocolo) e água à vontade.

Os experimentos foram realizados após aprovação do projeto (Nº protocolo: 8443170523) pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Ceará. A pesquisa foi realizada seguindo os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Todos os esforços foram feitos para minimizar o sofrimento e o número de animais usados nos experimentos.

2.2. RIPARINA II

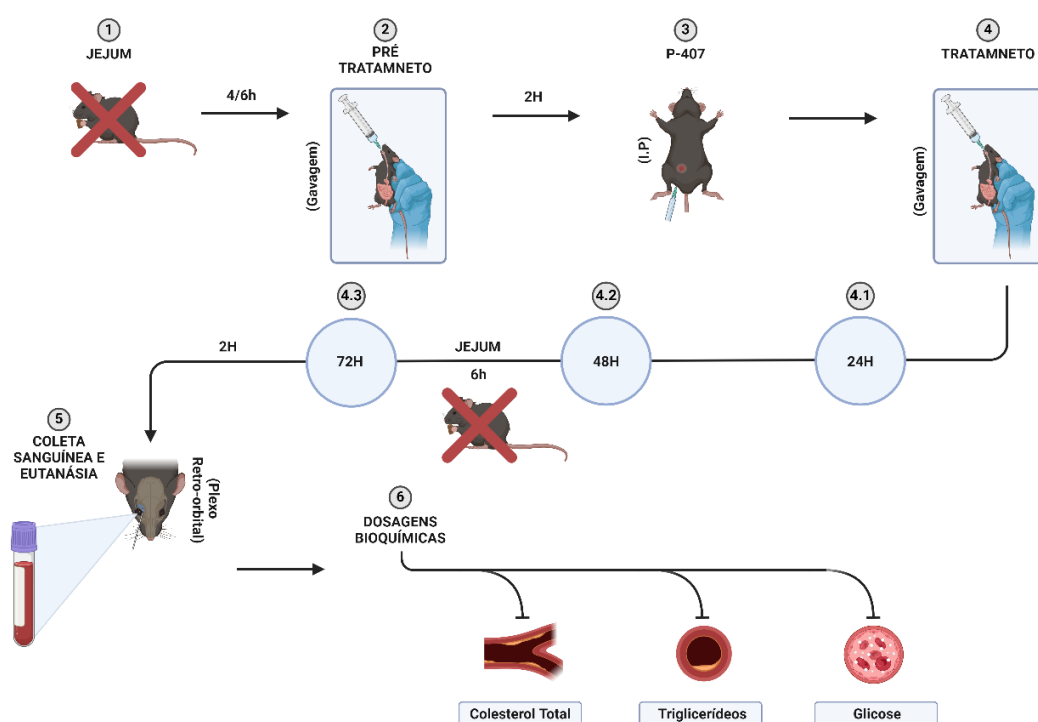
A RIP II, proveniente do Laboratório Multiusuário de Química (MultiQuim - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil) foi dissolvida em água destilada, contendo 2% de Tween® 80, e administrada na dose de 100 mg/kg, via oral por gavagem (Sales et al 2024; de Carvalho et al., 2013).

2.3. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Os animais foram divididos aleatoriamente em 5 grupos experimentais (n=7): controle salina (SAL)+SAL, RIP II 100mg/Kg+SAL, P-407+SAL, ciprofibrato (CIP) 100mg/kg+P-407 e RIP II 100mg/Kg+P-407. Neste protocolo, a hiperlipidemia foi induzida mediante única injeção intraperitoneal (i.p.) de P-407 na dose de 1000mg/kg (Kim et al., 2008). Os grupos foram tratados quatro vezes, sendo: um pré-tratamento (2h antes da administração de P-407), seguido de tratamentos 24h, 48h e 72h após a administração intraperitoneal de P-407.

Duas horas após o último tratamento, os animais foram anestesiados cetamina (100 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) e submetidos à coleta de sangue pelo plexo orbital. O sangue foi coletado em tubos de coleta heparinizados e centrifugados (4500 rpm por 10 minutos); em seguida, o plasma foi separado e congelado a -20°C para posteriores dosagens bioquímicas de triglicérides, colesterol total e glicose, utilizando kits colorimétricos específicos (Labtest®). Ao final, os animais foram eutanasiados por exsanguinação (Figura 2).

Figura 2: Delineamento experimental



Fonte: Autoria própria, feito com Biorender.com. Abreviaturas: P-407- poloxamer-407.

2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

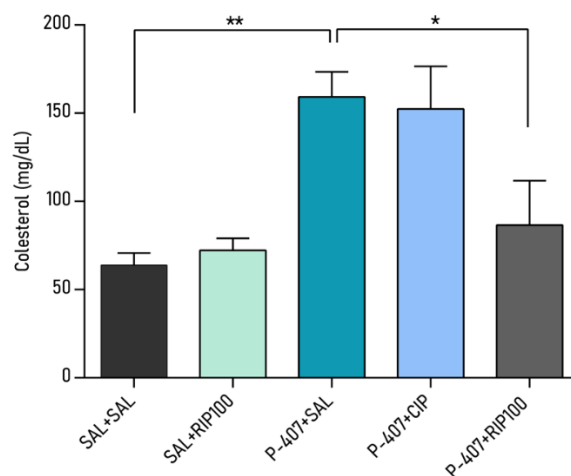
Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Os dados foram submetidos a análise de variância One-way (ANOVA) com pós-teste de Bonferroni, adotando-se como critério de significância $P < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software GraphPad Prism 8.0 (versão 8.0, San Diego, EUA).

3. RESULTADOS

3.1. EFEITOS DA RIP II SOBRE A CONCENTRAÇÃO DE COLESTEROL TOTAL (CT) NO PLASMA DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A DISLIPIDEMIA POR P-407.

A aplicação de P-407 levou ao aumento dos níveis de CT em comparação aos animais que receberam solução salina ($P < 0,01$), e o tratamento com RIP II foi capaz de reduzir os níveis de CT aumentados pelo P-407 (P-407+SAL X P-407+RIP II: $P < 0,05$) (Figura 3).

Figura 3: Concentração plasmática de CT de camundongos submetidos ao modelo de dislipidemia por P-407 e tratados com RIP II.

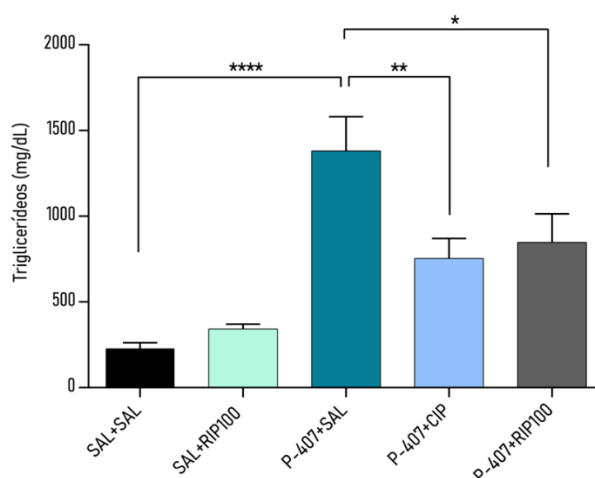


Os resultados são expressos como a média \pm EPM. A análise estatística foi realizada por *one-way* ANOVA, seguido pelo teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (Abreviaturas: SAL- solução salina; P-407- poloxamer-407 I; RIP100 – riparina II (100mg/kg); CIP- ciprofibrato).

3.2. EFEITOS DA RIP II SOBRE A CONCENTRAÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS (TG) NO PLASMA DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A DISLIPIDEMIA POR P-407.

Quanto aos níveis de TG, o grupo tratado com RIP 100 mg/kg em associação com P-407 foi capaz de reverter o aumento causado pelo P-407 (SAL X P-407: $P < 0,0001$ e P-407 X RIP100+P-407: $P < 0,05$), da mesma forma como os animais tratados com ciprofibrato ($P < 0,01$).

Figura 4 – Concentração plasmática de TG de camundongos submetidos ao modelo de dislipidemia por P-407 e tratados com RIP II.

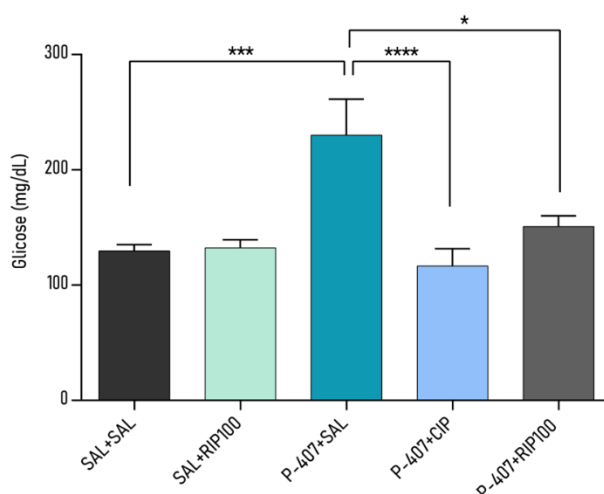


Os resultados são expressos como a média \pm EPM. A análise estatística foi realizada por *one-way* ANOVA, seguido pelo teste de Bonferroni. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ (Abreviaturas: SAL- solução salina; P-407- poloxamer-407 I; RIP100 – riparina II (100mg/kg); CIP- ciprofibrato).

3.3. EFEITOS DA RIP II SOBRE A CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE (GLI) NO PLASMA DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A DISLIPIDEMIA POR P-407.

Quanto à análise das concentrações de glicose plasmática, o P-407 levou ao aumento da glicemia quando comparado ao SAL ($P < 0,001$) e a RIP II pôde reverter o efeito do modelo ($P < 0,05$) da mesma forma que o tratamento com CIP ($P < 0,0001$).

Figura 5: Concentração plasmática de GLI de camundongos submetidos ao modelo de dislipidemia por P-407 e tratados com RIP II.



Os resultados são expressos como a média \pm EPM. A análise estatística foi realizada por *one-way* ANOVA, seguido pelo teste de Bonferroni. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$ (Abreviaturas: SAL - solução salina; P-407 - poloxamer 407 I; RIP100 - riparina II (100mg/kg); CIP - ciprofibrato).

4. DISCUSSÃO

O P-407, um surfactante não iônico e hidrofílico, é utilizado em protocolos experimentais de indução de hiperlipidemia, pois atua inibindo a lipoproteína lipase e, conseqüentemente, causando a hidrólise de triglicerídeos, o que por sua vez, aumenta as lipoproteínas do soro (Johnston; Palmer, 1993; Peng et al., 2022). O P-407 também causa estimulação indireta da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMGCoA) e inibição da

7- α -hidroxilase, enzimas que estão envolvidas na biossíntese de colesterol (Johnston, 2004; Lee et al., 2012).

No presente estudo, o primeiro a investigar os efeitos metabólicos da riparina II, verificou-se que na indução de dislipidemia por meio da administração intraperitoneal de P-407 obteve-se uma expressiva hipertrigliceridemia, hiperglicemia e hipercolesterolemia nos camundongos, quando comparado ao grupo controle. Nos resultados apresentados, a RIP II foi capaz de reverter o aumento nos níveis de colesterol, triglicérides, glicose e de esteatose hepática causados por P-407, sem toxicidade aparente, da mesma forma em que a tiramina no trabalho de Moraes et al. (2022).

Quanto aos resultados referentes aos níveis de colesterol plasmático, foi observada a diminuição desse parâmetro, revertendo o efeito do P-407, não sendo, no entanto, observado o mesmo efeito no grupo que recebeu CIP. Este resultado pode justificado pelo fato de CIP tratar-se de um medicamento adjunto, atuando mais especificamente aumentando os níveis de HDL, em conjunto a dieta e prática de exercícios físicos. Ademais, no ensaio clínico de Aguiar-Salinas et al. (2004), os efeitos do fármaco na reversão da dislipidemia foram notados após 4 meses de tratamento.

No que se refere à glicemia, de forma semelhante ao CIP, a RIP II reverteu o aumento nos níveis de glicose causados pelo P-407. Esse resultado reafirma a capacidade das tiraminas atuarem sobre a metabolização da glicose, o que se deve, de acordo com Fontana et al. (2001), à capacidade de estimular a fosforilação de receptores da insulina, ativando fosfatidil-inositol 3-quinase e promovendo assim a translocação do transportador de glicose GLUT4.

O tratamento com RIP II, pôde também diminuir o aumento de triglicérides plasmáticos induzido pelo P-407, de maneira semelhante ao tratamento com ciprofibrato. Al-Mansoub, Asmawi e Murugaiyah (2013), também utilizaram o modelo de indução de hiperlipidemia pelo P-407, demonstrando em seus resultados que o extrato aquoso e metanólico de *Garcinia atroviridis* apresentaram efeito anti-hiperlipidêmico ao reduzirem os níveis de colesterol total e triglicérides, atividades farmacológicas atribuídas à presença de compostos fenólicos no extrato.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, demonstrou-se atividade hipolipemiante da riparina II pela redução dos triacilgliceróis plasmáticos de animais com dislipidemia induzida por P-407.

Verificou-se, ainda, melhora do perfil lipídico dos animais tratados com RIP II ao se obter redução do colesterol total sanguíneo de animais com hipercolesterolemia induzida por P-407. Ademais, a RIP II diminuiu significativamente os níveis de glicose de camundongos submetidos ao modelo P-407 revertendo o quadro de hiperglicemia.

Portanto, RIP II apresentou efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico e glicêmico, demonstrando potencial terapêutico para o tratamento das dislipidemias. Esses resultados sugerem o potencial da RIP II no desenvolvimento farmacológico, como possível alternativa no controle das dislipidemias, assim evitando comorbidades associadas. Destaca-se a necessidade de estudos em diferentes modelos animais, assim como ensaios toxicológicos e estudos clínicos.

AGRADECIMENTOS

Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal da Paraíba, CNPq, Capes, Funcap-CE e INCT rennofito.

REFERÊNCIAS

- YE, Xin; ZHANG, Chengfei. Effects of Hyperlipidemia and Cardiovascular Diseases on Proliferation, Differentiation and Homing of Mesenchymal Stem Cells. **Current Stem Cell Research & Therapy**, v. 12, n. 5, 2017. Zhang Y, Feng F, Chen T, Li Z, Shen QW. Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of Forsythia suspensa (Thunb.) Vahl (fruit) in streptozotocin-induced diabetes mice. **J Ethnopharmacol**. 2016; 192:256-63.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, n.1, p. 2-19, 2007.
- HEDAYATNIA, Mahshad; ASADI, Zahra; ZARE-FEYZABADI, Reza; et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, 2020.
- FORTI, Neusa; DIAMENT, Jayme. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 4, 2008.
- SÁNCHEZ MACARRO, Maravillas; MARTÍNEZ RODRÍGUEZ, Juan Pablo; BERNAL MORELL, Enrique; et al. Effect of a Combination of Citrus Flavones and Flavanones and Olive Polyphenols for the Reduction of Cardiovascular Disease Risk: An Exploratory Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Healthy Subjects. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1475, 2020.
- LIAO. Protective effect of Lycium barbarum polysaccharides against high-fat diet-induced renal injury and lipid deposition in rat kidneys. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**, v. 33, n. 1, 2019.

- BEDÊ, Teresa Palmisciano; DE JESUS, Vanessa; ROSSE DE SOUZA, Vanessa; et al. Effect of grape juice, red wine and resveratrol solution on antioxidant, anti-inflammatory, hepatic function and lipid profile in rats fed with high-fat diet. **Natural Product Research**, v. 35, n. 23, p. 5255–5260, 2020.
- PESSIONE, Enrica; CIRRINCIONE, Simona. Bioactive Molecules Released in Food by Lactic Acid Bacteria: Encrypted Peptides and Biogenic Amines. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 2016.
- GAINETDINOV RR, HOENER MC, BERRY MD. Trace amines and their receptors. **Pharmacol Rev.** 2018;70(3):549-620.
- LINO CS, SALES TP, GOMES PB, DO AMARAL JF, ALEXANDRE FSO, SILVEIRA ER, et al. Anti-diabetic activity of a fraction from *Cissus verticillata* and tyramine, its main bioactive constituent, in alloxan-induced diabetic rats. **Am J Pharmacol Toxicol.** 2007;2(4):178-88.
- BARBOSA-FILHO, JOSÉ M., et al. "Benzoyl esters and amides, styrylpyrones and neolignans from the fruits of *Aniba riparia*." **Phytochemistry** 26.9 (1987): 2615-2617.
- IARDJA S.L. SALES; ALANA; ADRIANO; et al. Antidepressant-like effect of riparin I and riparin II against CUMS-induced neuroinflammation via astrocytes and microglia modulation in mice. **Behavioural Pharmacology**, 2024.
- DE CARVALHO, Alyne Mara Rodrigues; ROCHA, Nayrton Flávio Moura; VASCONCELOS, Leonardo Freire; et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of riparin II (O-methyl-N-2-hidroxi-benzoyl tyramine) in animal models. **Chemico-Biological Interactions**, v. 205, n. 3, p. 165–172, 2013.
- OLÍVIA AZEVÊDO NASCIMENTO; SANTO; FRANÇA, Carolina; et al. Pharmacological Properties of Riparin IV in Models of Pain and Inflammation. **Molecules**, v. 21, n. 12, p. 1757–1757, 2016.
- HYUN YOUNG KIM; DA MI JEONG; HEE JIN JUNG; et al. Hypolipidemic Effects of *Sophora flavescens* and Its Constituents in Poloxamer 407-Induced Hyperlipidemic and Cholesterol-Fed Rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 1, p. 73–78, 2008.
- Johnston, T.P. and Palmer, W.K. (1993) Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 46(6), 1037-1042. - **References - Scientific Research Publishing.**
- PENG, Xueying; LIAN, Zeqin; XIAO-YUAN DAI PERRARD; et al. Poloxamer 407 Induces Hypertriglyceridemia but Decreases Atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} Mice. **Cells**, v. 11, n. 11, p. 1795–1795, 2022.

- JOHNSTON, Thomas P. The P-407–Induced Murine Model of Dose-Controlled Hyperlipidemia and Atherosclerosis. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 43, n. 4, p. 595–606, 2004.
- YOUNG SUN LEE; YOUNG WOO KIM; SANG GEON KIM; et al. Effects of poloxamer 407-induced hyperlipidemia on the pharmacokinetics of carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in rats: Impact of decreased expression of both CYP3A1/2 and microsomal epoxide hydrolase. **European Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 431–440, 2012.
- FONTENELE, Maria; TIAGO; MARIANA BRITO DANTAS; et al. Tyramine exerts hypolipidemic and anti-obesity effects in vivo. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, 2022.
- AGUILAR-SALINAS, Carlos A; ASSIS-LUORES-VALE, Andréia; STOCKINS, Benjamín; et al. **Cardiovascular Diabetology**, v. 3, n. 1, p. 8, 2004.
- C SUBRA; FONTANA, E; VISENTIN, V; et al. Tyramine and benzylamine partially but selectively mimic insulin action on adipose differentiation in 3T3-L1 cells. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 59, n. 3, p. 209–216, 2003.7.
- MAJED AHMED AL-MANSOUB; MOHD. ZAINI ASMAWI; VIKNESWARAN MURUGAIYAH. Evaluation of Antihyperlipidemic Effect of Aqueous and Methanol Extracts of *Garcinia Atroviridis* in Poloxamer 407-Induced Acute Hyperlipidemic Rats. **The Open Conference Proceedings Journal**, v. 4, n. 1, p. 26–26, 2013.
- STEFANO BELLENTANI; MARINO, Mariano. Epidemiology and natural history of non-alcoholic liver disease (NAFLD). **Annals of Hepatology**, v. 8, n. S1, p. 4–8, 2020.

CAPÍTULO VI

PARAMETRIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA E BIOPROSPECÇÃO COMPUTACIONAL DE MOLÉCULAS DE EXTRATOS NATURAIS

PHARMACOKINETIC PARAMETERIZATION AND COMPUTATIONAL BIOPROSPECTING OF NATURAL EXTRACT MOLECULES

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-6

André Nogueira Cardeal dos Santos¹

José Ednézio da Cruz Freire²

Jonathan Elias Rodrigues Martins³

Kalil Soares Alves⁴

Maria Luiza Cardoso de Oliveira⁵

Andreolina Noronha Coelho de Souza⁶

¹ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

² Doutorando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

³ Doutorando em Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO

⁴ Graduando de Farmácia. Centro Universitário Maurício de Nassau – UNINASSAU.

⁵ Graduanda de Fisioterapia. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

⁶ Professora do Instituto Superior de Ciências Biomédicas. Universidade Estadual do Ceará – ISCB/UECE

RESUMO

Este capítulo aborda os parâmetros físico-químicos e as características de ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) essenciais para a escolha do constituinte mais promissor, responsável pelos efeitos de um produto natural que contém múltiplos constituintes. Destaca a importância do peso molecular, área de superfície polar topológica (TPSA), coeficientes de partição (Log P e Log D), solubilidade aquosa (Log S) e a Regra de Lipinski na determinação da biodisponibilidade e permeabilidade das moléculas. Explora fatores que influenciam a absorção, como absorção intestinal humana (AIH), biodisponibilidade oral, permeabilidade em modelos celulares (Caco-2 e MDCK), e interações com a P-glicoproteína (P-gp). A distribuição é examinada por meio de parâmetros como ligação às proteínas plasmáticas, volume de distribuição (VD), penetração na barreira hematoencefálica (PBH) e fração livre de fármacos. No metabolismo, o foco recai sobre a importância dos citocromos P450 (CYPs) na biotransformação e na previsão de metabólitos reativos. Por fim, discute-se a excreção, abordando a clearance, meia-vida (T_{1/2}) e o papel do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) na eliminação renal. Este conjunto de parâmetros fornece uma base para a

avaliação e otimização de candidatos a fármacos, visando maximizar a eficácia terapêutica e minimizar efeitos adversos.

Palavras-chave: Físico-química. Absorção. Distribuição. Metabolismo. Excreção.

ABSTRACT

This chapter discusses the physicochemical parameters and ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) characteristics critical for selecting the most promising constituent responsible for the effects of a natural product containing multiple constituents. The molecular weight, topological polar surface area (TPSA), log P, log D, and aqueous solubility (log S) are discussed as crucial indicators for optimizing drug bioavailability and permeability. The chapter also explores human intestinal absorption (HIA), oral bioavailability, and the significance of permeability models like Caco-2 and MDCK cells in evaluating drug candidates. The role of P-glycoprotein (P-gp) in drug interactions is highlighted, along with its impact on absorption, distribution, and excretion. Distribution parameters such as plasma protein binding, volume of distribution (VD), blood-brain barrier penetration (BBB), and free drug fraction are addressed to

understand drug distribution within the body. The metabolism section focuses on the role of cytochrome P450 enzymes in drug biotransformation, particularly the CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4 isoforms. The prediction of reactive metabolites like epoxides and quinones, and their implications for drug toxicity, are also examined. Finally, excretion parameters including clearance, half-life ($T_{1/2}$), and

the role of the organic cation transporter 2 (OCT2) in renal excretion are detailed, emphasizing their importance in drug elimination and potential interactions. This chapter synthesizes the fundamental principles required for the rational design and optimization of new drug candidates.

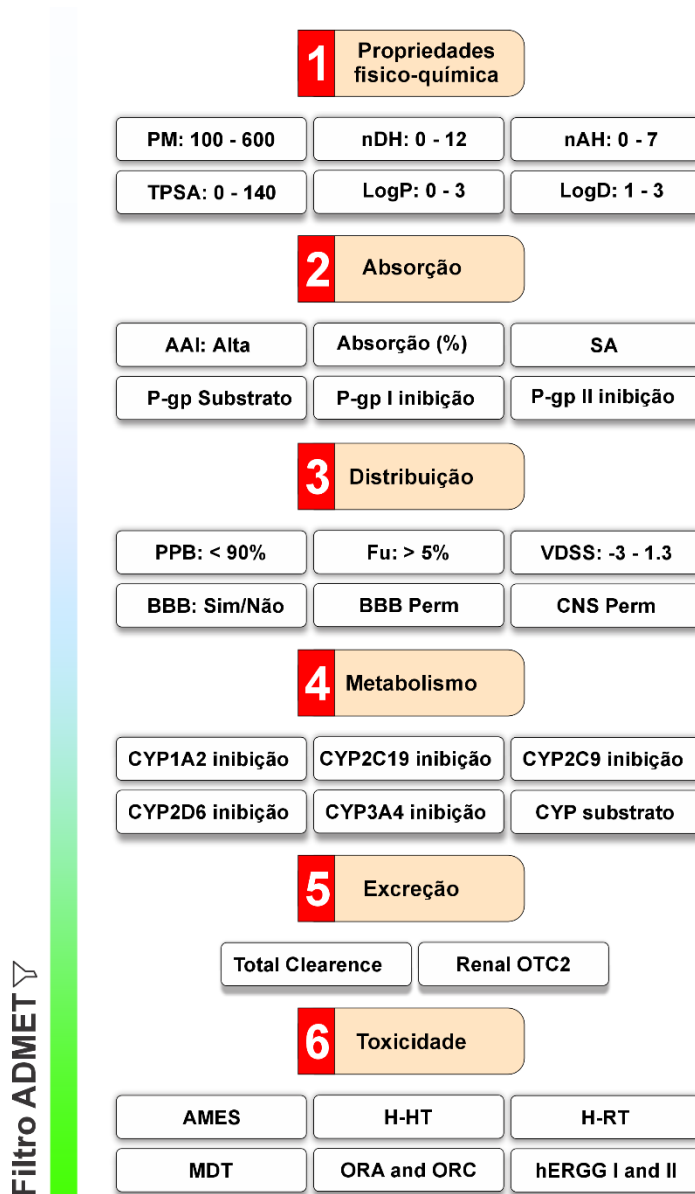
Keywords: Physical chemistry. Absorption. Distribution. Metabolism. Excretion.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos cem anos, a farmacologia tem sido marcada por uma rica tradição de cientistas capazes de estabelecer relações qualitativas ou semiquantitativas entre a estrutura molecular e as atividades fisiológicas (BENET et al., 2019). Tradicionalmente, para testar essas hipóteses, utilizavam-se ferramentas clássicas da farmacologia, como modelos *in vivo* e *in vitro*. No entanto, na última década, métodos computacionais (*in silico*) têm ganhado destaque e se tornado indispensáveis no desenvolvimento e validação de hipóteses farmacológicas (YAN et al., 2017).

Os métodos *in silico* são frequentemente utilizados em conjunto com dados *in vitro* para criar e validar modelos preditivos (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015). Esses modelos têm desempenhado um papel na descoberta e otimização de novas moléculas com afinidade para alvos terapêuticos específicos, além de serem fundamentais na elucidação das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) (DONG et al., 2018). Além disso, o aprendizado de máquina, a mineração de dados, e as ferramentas de análise de rede têm ampliado as capacidades analíticas e preditivas na pesquisa de seleção dos melhores constituintes que estão presentes em extratos de plantas (DE SOUZA NETO et al., 2020). A caracterização físico-química desses constituintes também se beneficia dessas abordagens, resultando em uma visão mais completa das suas potencialidades terapêuticas (BENET et al., 2019). Nosso capítulo de livro tem como objetivo reunir e analisar os principais parâmetros farmacocinéticos, empregando ferramentas computacionais na bioprospecção de fármacos com maior biodisponibilidade (Figura 1).

Figura 1: Principais parâmetros utilizados na farmacocinética e toxicidade.



Fonte: Autoria própria.

2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

2.1. PESO MOLECULAR

O peso molecular refere-se à soma das massas dos átomos que compõem uma molécula, expressa em Daltons (Da) (SCHREINER et al., 2023). Esse parâmetro é essencial na determinação de várias propriedades farmacocinéticas (TRISCIUZZI et al., 2023). Moléculas com peso molecular entre 100 e 600 Da são consideradas ideais segundo a regra Drug-Like Soft, pois, constituintes dentro desse intervalo, geralmente apresentam maior biodisponibilidade, uma vez que são pequenas o suficiente para atravessar membranas

celulares, mas grandes o suficiente para interagir de forma específica com alvos biológicos (HAMMOND et al., 2020).

2.2. ÁREA DE SUPERFÍCIE POLAR TOPOLÓGICA (TPSA)

Este parâmetro é a soma das áreas de superfície de todos os fragmentos polares em uma molécula (PRICE et al., 2024). A TPSA é crítica para prever a permeabilidade de uma molécula através de membranas celulares e sua biodisponibilidade oral. Segundo a regra de Veber, uma TPSA entre 0 e 140 Å² é ideal para garantir boa permeabilidade e biodisponibilidade (KUMAR; BHASKAR, 2019).

2.3. LOGARITMO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (LOG P)

Este parâmetro representa o logaritmo do coeficiente de partição entre n-octanol e água, que indica a lipofilicidade de uma molécula (BHARATE; KUMAR; VISHWAKARMA, 2016). A lipofilicidade é essencial para a permeabilidade de membranas e a ligação a macromoléculas como proteínas plasmáticas e receptores. Um valor de LogP entre 0 e 3 log mol/L é ideal para maximizar a eficácia de um constituinte em termos de permeabilidade e ligação (CARON; VALLARO; ERMONDI, 2018).

2.4. LOGARITMO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO MEDIDO EM PH 7.4 (LOG D)

Este parâmetro refere-se ao logaritmo do coeficiente de partição n-octanol/água medido em pH 7,4, que é o pH da corrente sanguínea (DUAN et al., 2023). Ele é importante para prever o comportamento de um constituinte em ambientes biológicos, equilibrando a lipofilicidade e a hidrofiliicidade para otimizar a solubilidade e a permeabilidade. Um valor de LOG D entre 1 e 3 log mol/L é considerado ideal para um bom desempenho farmacocinético (WIN; CHEONG; HOPKINS, 2023).

2.5. LOGARITMO DA SOLUBILIDADE AQUOSA DE UMA MOLÉCULA (LOG S)

Refere-se ao logaritmo da solubilidade aquosa de uma molécula, expressa como a concentração molar (log mol/L) (STIENSTRA et al., 2023). A solubilidade é um fator crítico para a absorção de fármacos, especialmente para aqueles administrados por via oral. Um valor de LogS entre -4 e 0,5 log mol/L é considerado ideal para garantir boa solubilidade e absorção.

2.6. REGRA DE LIPINSKI

A Regra de Lipinski é um princípio fundamental na farmacocinética desenvolvido pelo químico e farmacologista Christopher Lipinski, que visa prever a absorção e a distribuição de medicamentos no organismo com base em suas características químicas e farmacológicas (QIN; DAI; WANG, 2022). Um dos aspectos principais da Regra de Lipinski é o Log P, que mede a lipofilicidade de um fármaco. O tamanho molecular e a estrutura química também são levados em conta pela Regra de Lipinski. Constituintes maiores e mais complexas podem encontrar dificuldades para atravessar as membranas celulares, impactando sua absorção e biodisponibilidade. Além disso, a presença de grupos funcionais específicos pode influenciar a ligação do fármaco a proteínas plasmáticas e seu metabolismo (MANEVSKI; UMEHARA; PARROTT, 2023).

3. PARÂMETROS PARA ABSORÇÃO

3.1. ABSORÇÃO INTESTINAL HUMANA (AIH)

A absorção intestinal humana é um pré-requisito essencial para a eficácia aparente de um fármaco administrado por via oral (ZOU et al., 2022). Existe uma relação estreita entre a biodisponibilidade oral e a absorção intestinal, o que torna a AIH um indicador relevante para a biodisponibilidade oral. Um composto com absorção inferior a 30% é considerado mal absorvido. Compostos com AIH superior a 30% são classificados como AIH- (Categoria 0), enquanto aqueles com AIH inferior a 30% são classificados como AIH+ (Categoria 1). O valor de saída é a probabilidade de ser AIH+, variando de 0 a 1. Decisões empíricas categorizam valores entre 0 e 0,3 como excelentes, entre 0,3 e 0,7 como médios, e entre 0,7 e 1,0, como pobres (XIONG et al., 2021).

3.2. BIODISPONIBILIDADE ORAL HUMANA (F20% E F30%)

A biodisponibilidade oral é um dos parâmetros farmacocinéticos mais importantes para fármacos administrados por via oral, pois indica a eficiência da entrega do fármaco à circulação sistêmica (PORAT; DAHAN, 2018). A F20% e a F30% referem-se à porcentagem de biodisponibilidade oral acima de 20% e 30%, respectivamente.

3.3. PERMEABILIDADE CACO-2

Para que um fármaco oral atinja a circulação sistêmica, ele deve atravessar as membranas das células intestinais, um processo que pode ocorrer por difusão passiva, captação mediada por transportadores ou processos de transporte ativo (VAN BREEMEN; LI,

2005). As linhas celulares de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2) são amplamente utilizadas como um modelo in vitro do epitélio intestinal humano devido às suas semelhanças morfológicas e funcionais com as células intestinais. A permeabilidade de Caco-2 é, portanto, um indicador importante na avaliação de compostos candidatos a fármacos.

3.4. PERMEABILIDADE MDCK

A célula de rim de cão Madin-Darby (MDCK) é um modelo desenvolvido para triagem de permeabilidade. O coeficiente de permeabilidade aparente (Papp) das células MDCK é amplamente reconhecido como o padrão-ouro para avaliar a eficiência de captação de substâncias químicas no organismo (QUAN et al., 2012). Além disso, os valores de Papp dessas células também são utilizados para estimar a capacidade de um composto de atravessar a barreira hematoencefálica (OZGÜR et al., 2021).

3.5. INTERAÇÕES COM A P-GLICOPROTEÍNA (P-GP)

A P-glicoproteína (P-gp), também conhecida como MDR1 ou ABCB1, é uma proteína de membrana da superfamília de transportadores ABC (cassete de ligação a ATP) (N et al., 2021). Ela é um dos transportadores de efluxo mais versáteis, reconhecendo e transportando uma ampla gama de xenobióticos estruturalmente diversos, muitos dos quais também são substratos da enzima CYP3A4 (OTSUKA et al., 2023). A inibição da P-gp pode ter importantes implicações farmacocinéticas, afetando a absorção, distribuição e excreção de fármacos no organismo. Da mesma forma, a P-gp também desempenha um papel na modulação do transporte de seus substratos, influenciando a biodisponibilidade e a penetração de fármacos em tecidos específicos. Avaliar se um composto é um inibidor ou substrato da P-gp é pode prever interações medicamentosas, otimizar o perfil farmacocinético de novos fármacos e evitar possíveis contraindicações (MA et al., 2018).

4. PARÂMETROS PARA DISTRIBUIÇÃO

4.1. LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS:

A ligação de fármacos às proteínas plasmáticas é um dos principais mecanismos que regulam a captação e distribuição de medicamentos no organismo (HANN et al., 2022). Quando um fármaco se liga a proteínas no plasma, como a albumina, isso afeta diretamente sua concentração livre e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. A fração de fármaco que permanece livre (não ligada) é a que está disponível para atravessar membranas celulares, interagir com receptores e exercer efeitos farmacológicos. Portanto,

um alto grau de ligação às proteínas plasmáticas pode reduzir a quantidade de constituinte disponível para atingir seu alvo, potencialmente resultando em um baixo índice terapêutico. Fármacos com uma previsão de ligação às proteínas plasmáticas inferior a 90% são considerados adequados, indicando que uma porção significativa do medicamento permanece disponível para ação terapêutica (MANEVSKI; UMEHARA; PARROTT, 2023).

4.2. VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (VD)

O volume de distribuição (VD) é um conceito teórico que relaciona a dose administrada de um fármaco à sua concentração inicial no plasma (SODHI; HUANG; BENET, 2021). Esse parâmetro descrever como um fármaco se distribui no organismo após a administração. Um VD elevado indica que o fármaco se distribui amplamente nos tecidos, enquanto um VD baixo sugere que ele permanece predominantemente no plasma. O VD também pode fornecer insights sobre a ligação do constituinte às proteínas plasmáticas, a quantidade de fármaco presente nos fluidos corporais e a extensão da captação tecidual (KORZEKWA; NAGAR, 2017).

4.3. PENETRAÇÃO NA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (PBH):

A barreira hematoencefálica é uma estrutura altamente seletiva que protege o sistema nervoso central (SNC) da entrada de substâncias potencialmente nocivas (MOHI-UD-DIN et al., 2022). Para constituintes que têm como alvo o SNC, a capacidade de atravessar a BBB é essencial para alcançar concentrações terapêuticas no cérebro (WU et al., 2023). Em contraste, constituintes destinados a alvos periféricos devem evitar a penetração significativa na barreira hematoencefálica para minimizar os efeitos colaterais no SNC.

4.4. FRAÇÃO LIVRE:

A fração livre de um fármaco no plasma refere-se à proporção de molécula que não está ligada a proteínas plasmáticas e, portanto, está disponível para atravessar membranas celulares e atingir alvos terapêuticos (YU et al., 2019). A eficácia de um constituinte pode ser significativamente influenciada por seu grau de ligação proteica; quanto mais um fármaco está ligado, menos eficazmente ele pode penetrar nas células e distribuir-se nos tecidos. Uma fração livre elevada (acima de 20%) indica que uma maior proporção do fármaco está livre e potencialmente ativa, enquanto uma fração livre baixa (menos de 5%) pode limitar a eficácia terapêutica. Portanto, uma fração livre $\geq 5\%$ é geralmente considerado favorável para uma boa eficácia clínica (ZAHR et al., 2022).

5. PARÂMETROS PARA METABOLISMO

5.1. INIBIDORES E SUBSTRATOS DE CYP 1A2 / 2C19 / 2C9 / 2D6 / 3A4:

Os citocromos P450 (CYPs) formam uma família de enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de medicamentos, responsáveis pela biotransformação de xenobióticos, incluindo uma vasta gama de fármacos. Esse processo é dividido em duas fases principais: fase I, que envolve reações oxidativas, e fase II, que compreende reações conjugativas (LEE et al., 2024). Na fase I, as enzimas CYPs realizam oxidação, redução e hidrólise dos fármacos, preparando-os para a fase II, onde são conjugados com moléculas endógenas, aumentando sua solubilidade em água e facilitando a excreção (MURRAY, 2006).

Dentro da super família do citocromo P450, existem 57 isoenzimas diferentes, sendo cinco delas — CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 — responsáveis por metabolizar cerca de 80% dos medicamentos. Essas enzimas, predominantemente localizadas no fígado, desempenham um papel central na desintoxicação e eliminação de substâncias exógenas (QUAN et al., 2012).

O CYP1A2 está envolvido principalmente na oxidação de compostos aromáticos, incluindo muitos fármacos. A inibição ou o metabolismo de medicamentos por essa isoenzima pode interferir no metabolismo de outros substratos, potencializando interações medicamentosas. O CYP2C19 metaboliza diversas classes de medicamentos, como inibidores de bomba de prótons, anticonvulsivantes e antidepressivos, e sua inibição pode levar a variações na eficácia terapêutica ou toxicidade (KAPELYUKH et al., 2019).

O CYP2C9 é responsável pelo metabolismo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), anticoagulantes e antidiabéticos. Fármacos que inibem ou são metabolizados pelo CYP2C9 podem alterar significativamente os níveis plasmáticos de outros medicamentos, aumentando o risco de efeitos adversos. O CYP2D6 desempenha um papel no metabolismo de antidepressivos, antipsicóticos e betabloqueadores, e sua inibição pode causar interações medicamentosas relevantes, especialmente em indivíduos com polimorfismos genéticos que afetam a atividade dessa isoenzima. Por fim, o CYP3A4, a isoenzima mais abundante no fígado e intestino, é responsável pelo metabolismo de cerca de 50% dos medicamentos comercializados (LIU et al., 2023). Sua inibição ou indução pode levar a interações medicamentosas graves, afetando a eficácia ou toxicidade de uma ampla gama de fármacos.

5.2. METABOLITOS REATIVOS E SUAS PREVISÕES DE FORMAÇÃO:

Epóxidos e quinonas são classes importantes de metabólitos reativos formados principalmente por enzimas CYPs (HUGHES; SWAMIDASS, 2017). Os epóxidos surgem da inserção de oxigênio em ligações duplas, resultando em anéis oxirano altamente reativos, capazes de interagir com biomoléculas como proteínas e ácidos nucleicos, o que pode levar a efeitos tóxicos. Um algoritmo desenvolvido para prever a formação de epóxidos atinge uma precisão de 94,9% na AUC, identificando com 78,6% de acurácia as moléculas epoxidizadas. As quinonas, incluindo quinona-iminas, quinona-metídeos e imina-metídeos, também são metabólitos reativos formados por CYPs e peroxidases. Atuam como aceitadores eletrofilicos, reagindo com nucleófilos biológicos, como proteínas e DNA, e representam mais de 40% dos metabólitos reativos conhecidos, estando associadas a riscos toxicológicos significativos. O primeiro método para prever a formação de quinonas mostrou uma precisão de 97,6% na AUC para prever os locais de formação e de 88,2% para identificar moléculas capazes de formá-las (BOYD et al., 2022).

A reatividade molecular, particularmente a eletrofílica, é uma das principais causas de toxicidade em candidatos a fármacos (HUGHES; MILLER; SWAMIDASS, 2015). Para prever essa reatividade, foi desenvolvido um modelo de rede neural convolucional profunda que identifica sítios de reatividade (SOR) e a reatividade global (HUGHES et al., 2016). Um modelo de rede neural treinado em 20.736 reações metabólicas de fase I humanas identificou sítios específicos de metabolismo com uma precisão de 97,1% na AUC, abrangendo 92,3% das reações conhecidas. A formação de aldeídos durante o metabolismo de fármacos, apesar de frequentemente negligenciada, pode gerar compostos tóxicos que formam adutos com DNA e proteínas. Um modelo preditivo para identificar sítios de N-dealquilação demonstrou uma precisão de 97% para prever os principais locais de formação de aldeídos e 94% na AUC (DANG et al., 2018).

6. PARÂMETROS PARA EXCREÇÃO

6.1. CLEARANCE (CL)

A CL é um parâmetro farmacocinético que descreve a eficiência com que um fármaco é eliminado do corpo. Expresso em mililitros por minuto por quilograma (ml/min/kg), a CL define, juntamente com o volume de distribuição, a meia-vida do fármaco, influenciando

diretamente a frequência de administração necessária (COOK; HATTON-KOLPEK, 2019). Um valor elevado de clearance indica uma rápida eliminação do fármaco, enquanto um valor baixo sugere uma eliminação mais lenta. Constituintes com alta clearance geralmente necessitam de doses mais frequentes para manter a eficácia terapêutica, enquanto aqueles com baixa clearance podem acumular no organismo, exigindo ajustes de dose para evitar toxicidade (TOUTAIN; BOUSQUET-MÉLOU, 2004).

6.2. MEIA-VIDA ($T_{1/2}$)

A $T_{1/2}$ de um fármaco representa o tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco seja reduzida à metade. Este conceito híbrido depende da clearance e do volume de distribuição do fármaco (SMITH et al., 2018). A $T_{1/2}$ é vital para determinar a frequência de administração e a duração do efeito terapêutico do fármaco. Fármacos com meia-vida longa permanecem ativos por mais tempo, enquanto os com meia-vida curta são eliminados rapidamente. Constituintes com $T_{1/2} \leq 3$ horas são classificadas como $T_{1/2+}$ (Categoria 1), e aquelas com $T_{1/2} > 3$ horas são classificadas como $T_{1/2-}$ (Categoria 0). A decisão empírica para a meia-vida é: probabilidades de $T_{1/2+}$ na faixa de 0-0.3 são consideradas excelentes, 0.3-0.7 são médias, e 0.7-1.0 são ruins (MEETZE et al., 2023).

6.3. TRANSPORTADOR DE CÁTIOS ORGÂNICOS 2 (OCT2)

O OCT2 é uma proteína de transporte localizada nos rins, desempenhando um papel na captação de compostos endógenos e fármacos (KRISHNAN et al., 2022). Este transportador facilita a entrada de cátions orgânicos nas células renais, contribuindo para a excreção de substâncias na urina. Substratos do OCT2 podem impactar a eficácia e segurança dos tratamentos, pois alterações na atividade do transportador podem levar a interações medicamentosas e efeitos adversos (SHU et al., 2020). A presença de um constituinte como substrato do OCT2 pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas ou na retenção de compostos tóxicos, tornando essencial a consideração da interação com o OCT2 durante o desenvolvimento de novos fármacos. A identificação e avaliação do transporte mediado pelo OCT2 ajudam a prever e mitigar riscos associados à toxicidade renal e interações medicamentosas (SUO et al., 2023).

7. CONCLUSÃO

O avanço e a integração das técnicas computacionais com a farmacologia tradicional oferecem um panorama promissor para a escolha do melhor constituinte de produtos

naturais. A combinação dessas abordagens permite uma análise mais detalhada das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos, promovendo uma triagem mais eficiente e potencialmente reduzindo o tempo e os custos envolvidos na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. A contínua evolução dessas metodologias é fundamental para a inovação na farmacologia, oferecendo novas perspectivas para a bioprospecção e o design de fármacos de forma mais racional e segura.

REFERÊNCIAS

- BENET, L. Z. et al. Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 46, n. 2, p. 155–163, abr. 2019.
- BHARATE, S. S.; KUMAR, V.; VISHWAKARMA, R. A. Determining Partition Coefficient (Log P), Distribution Coefficient (Log D) and Ionization Constant (pKa) in Early Drug Discovery. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 19, n. 6, p. 461–469, 2016.
- BOYD, D. R. et al. Monooxygenase- and Dioxygenase-Catalyzed Oxidative Dearomatization of Thiophenes by Sulfoxidation, cis-Dihydroxylation and Epoxidation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 909, 14 jan. 2022.
- CARON, G.; VALLARO, M.; ERMONDI, G. Log P as a tool in intramolecular hydrogen bond considerations. **Drug Discovery Today. Technologies**, v. 27, p. 65–70, jul. 2018.
- COOK, A. M.; HATTON-KOLPEK, J. Augmented Renal Clearance. **Pharmacotherapy**, v. 39, n. 3, p. 346–354, mar. 2019.
- DANG, N. L. et al. Computationally Assessing the Bioactivation of Drugs by N-Dealkylation. **Chemical Research in Toxicology**, v. 31, n. 2, p. 68–80, 19 fev. 2018.
- DE SOUZA NETO, L. R. et al. In silico Strategies to Support Fragment-to-Lead Optimization in Drug Discovery. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 93, 2020.
- DONG, J. et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. **Journal of Cheminformatics**, v. 10, n. 1, p. 29, 26 jun. 2018.
- DUAN, Y.-J. et al. Improved GNNs for Log D7.4 Prediction by Transferring Knowledge from Low-Fidelity Data. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 63, n. 8, p. 2345–2359, 24 abr. 2023.
- HAMMOND, S. et al. T-Cell Activation by Low Molecular Weight Drugs and Factors That Influence Susceptibility to Drug Hypersensitivity. **Chemical Research in Toxicology**, v. 33, n. 1, p. 77–94, 21 jan. 2020.

- HANN, E. et al. The importance of plasma protein and tissue binding in a drug discovery program to successfully deliver a preclinical candidate. **Progress in Medicinal Chemistry**, v. 61, p. 163–214, 2022.
- HUGHES, T. B. et al. Modeling Reactivity to Biological Macromolecules with a Deep Multitask Network. **ACS Central Science**, v. 2, n. 8, p. 529–537, 24 ago. 2016.
- HUGHES, T. B.; MILLER, G. P.; SWAMIDASS, S. J. Site of Reactivity Models Predict Molecular Reactivity of Diverse Chemicals with Glutathione. **Chemical Research in Toxicology**, v. 28, n. 4, p. 797–809, 20 abr. 2015.
- HUGHES, T. B.; SWAMIDASS, S. J. Deep Learning to Predict the Formation of Quinone Species in Drug Metabolism. **Chemical Research in Toxicology**, v. 30, n. 2, p. 642–656, 20 fev. 2017.
- KAPELYUKH, Y. et al. Defining the Contribution of CYP1A1 and CYP1A2 to Drug Metabolism Using Humanized CYP1A1/1A2 and Cyp1a1/Cyp1a2 Knockout Mice. **Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals**, v. 47, n. 8, p. 907–918, ago. 2019.
- KORZEKWA, K.; NAGAR, S. Drug Distribution Part 2. Predicting Volume of Distribution from Plasma Protein Binding and Membrane Partitioning. **Pharmaceutical Research**, v. 34, n. 3, p. 544–551, mar. 2017.
- KRISHNAN, S. et al. Challenges and Opportunities for Improved Drug-Drug Interaction Predictions for Renal OCT2 and MATE1/2-K Transporters. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 112, n. 3, p. 562–572, set. 2022.
- KUMAR, S. A.; BHASKAR, B. L. Computational and spectral studies of 3,3'-(propane-1,3-diyl)bis(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[d]azepin-2-one). **Heliyon**, v. 5, n. 9, p. e02420, set. 2019.
- LEE, J. et al. A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment. **Biomolecules**, v. 14, n. 1, p. 99, 12 jan. 2024.
- LIU, Y.-N. et al. Effects of drug-drug interactions and CYP3A4 variants on alectinib metabolism. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 8, p. 2133–2142, ago. 2023.
- MA, X. et al. Discovery of traditional Chinese medicine monomers and their synthetic intermediates, analogs or derivatives for battling P-gp-mediated multi-drug resistance. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 159, p. 381–392, 5 nov. 2018.
- MANEVSKI, N.; UMEHARA, K.; PARROTT, N. Drug Design and Success of Prospective Mouse In Vitro-In Vivo Extrapolation (IVIVE) for Predictions of Plasma Clearance (CL_p) from Hepatocyte Intrinsic Clearance (CL_{int}). **Molecular Pharmaceutics**, v. 20, n. 7, p. 3438–3459, 3 jul. 2023.

- MEETZE, K. et al. CLN-978, a novel half-life extended CD19/CD3/HSA-specific T cell-engaging antibody construct with potent activity against B-cell malignancies with low CD19 expression. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 11, n. 8, p. e007398, ago. 2023.
- MOHI-UD-DIN, R. et al. Dysfunction of ABC Transporters at the Surface of BBB: Potential Implications in Intractable Epilepsy and Applications of Nanotechnology Enabled Drug Delivery. **Current Drug Metabolism**, v. 23, n. 9, p. 735–756, 2022.
- MURRAY, M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 58, n. 7, p. 871–885, jul. 2006.
- N, G. et al. Comparative in silico prediction of P-glycoprotein-mediated transport for 2010-2020 US FDA-approved drugs using six Web-tools. **Biopharmaceutics & drug disposition**, v. 42, n. 8, set. 2021.
- OTSUKA, Y. et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interaction of enzalutamide with combined P-gp and CYP3A substrates. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 50, n. 5, p. 365–376, out. 2023.
- OZGÜR, B. et al. Screening novel CNS drug candidates for P-glycoprotein interactions using the cell line iP-gp: In vitro efflux ratios from iP-gp and MDCK-MDR1 monolayers compared to brain distribution data from mice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 169, p. 211–219, dez. 2021.
- PANSE, N.; GERK, P. M. The Caco-2 Model: Modifications and enhancements to improve efficiency and predictive performance. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 624, p. 122004, 25 ago. 2022.
- PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 14 maio 2015.
- PORAT, D.; DAHAN, A. Active intestinal drug absorption and the solubility-permeability interplay. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 537, n. 1–2, p. 84–93, 15 fev. 2018.
- PRICE, E. et al. Beyond Rule of Five and PROTACs in Modern Drug Discovery: Polarity Reducers, Chameleonicity, and the Evolving Physicochemical Landscape. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 7, p. 5683–5698, 11 abr. 2024.
- QIN, L.; DAI, H.; WANG, J. Key Considerations in Targeted Protein Degradation Drug Discovery and Development. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, p. 934337, 2022.

- QUAN, Y. et al. Expression Profile of Drug and Nutrient Absorption Related Genes in Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) Cells Grown under Differentiation Conditions. **Pharmaceutics**, v. 4, n. 2, p. 314–333, 18 jun. 2012.
- SCHREINER, J. et al. Influence of drug molecular weight on self-assembly and intestinal permeation of polymer-based nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 646, p. 123483, 5 nov. 2023.
- SHU, W. et al. Drug-drug interaction between crizotinib and entecavir via renal secretory transporter OCT2. **European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 142, p. 105153, 15 jan. 2020.
- SMITH, D. A. et al. Relevance of Half-Life in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 10, p. 4273–4282, 24 maio 2018.
- SODHI, J. K.; HUANG, C. H.; BENET, L. Z. Volume of Distribution is Unaffected by Metabolic Drug-Drug Interactions. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 60, n. 2, p. 205–222, fev. 2021.
- STIENSTRA, C. M. K. et al. Bridging the Gap between Differential Mobility, Log S, and Log P Using Machine Learning and SHAP Analysis. **Analytical Chemistry**, v. 95, n. 27, p. 10309–10321, 11 jul. 2023.
- SUO, Y. et al. Molecular basis of polyspecific drug and xenobiotic recognition by OCT1 and OCT2. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 30, n. 7, p. 1001–1011, jul. 2023.
- TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MÉLOU, A. Plasma clearance. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 415–425, dez. 2004.
- TRISCIUZZI, D. et al. Targeting protein-protein interactions with low molecular weight and short peptide modulators: insights on disease pathways and starting points for drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 18, n. 7, p. 737–752, jul. 2023.
- VAN BREEMEN, R. B.; LI, Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 1, n. 2, p. 175–185, ago. 2005.
- WIN, Z.-M.; CHEONG, A. M. Y.; HOPKINS, W. S. Using Machine Learning To Predict Partition Coefficient (Log P) and Distribution Coefficient (Log D) with Molecular Descriptors and Liquid Chromatography Retention Time. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 63, n. 7, p. 1906–1913, 10 abr. 2023.
- WU, D. et al. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 217, 25 maio 2023.
- XIONG, G. et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. W1, p. W5–W14, 2 jul. 2021.

- XUE, Y. et al. Intestinal Transporter-Associated Drug Absorption and Toxicity. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1141, p. 361–405, 2019.
- YAN, G. et al. In-silico ADME Studies for New Drug Discovery: From Chemical Compounds to Chinese Herbal Medicines. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 6, p. 535–539, 21 jul. 2017.
- YU, G. et al. Interethnic scaling of fraction unbound of a drug in plasma and volume of distribution: an analysis of extrapolation from Caucasians to Chinese. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 543–551, abr. 2019.
- ZAHR, N. et al. Total and Unbound Pharmacokinetics of Cefiderocol in Critically Ill Patients. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, p. 2786, 13 dez. 2022.
- ZOU, L. et al. β -Cyclodextrin-Grafted Chitosan Enhances Intestinal Drug Absorption and Its Preliminary Mechanism Exploration. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 6, p. 221, 10 ago. 2022.

CAPÍTULO VII

PROPRIEDADES TOXICOLÓGICAS: AVALIAÇÃO DE CONSTITUINTES NATURAIS USANDO BIOLOGIA COMPUTACIONAL

TOXICOLOGICAL PROPERTIES: EVALUATION OF NATURAL CONSTITUENTS USING COMPUTATIONAL BIOLOGY

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-7

Savyo Mikael Lacerda¹

Yasmin Gomes Cavalcante²

Bruna Ferreira Rodrigues³

Igor de Codes Soares⁴

Francisco Sydney Henrique Félix⁵

João Samuel Mota⁶

João Marcos Rodrigues da Silva⁷

André Nogueira Cardeal dos Santos⁸

¹ Graduando em Biomedicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

² Graduando em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

³ Graduando em Medicina Veterinária. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

⁴ Graduando em Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁶ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁷ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁸ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

RESUMO

Este capítulo destaca a avaliação de propriedades toxicológicas usando a biologia computacional como método de identificação dos parâmetros adequados e inadequados, sendo determinante para escolha de constituintes promissores e viáveis. Alguns dos parâmetros de maior destaque incluem dose letal média (LD50) para determinar dose de risco, dose máxima tolerada (MRTD) em estimativa limite da dose tóxica, inibidores de hERG na identificação de possível cardiotoxicidade, teste de Ames (AMES) sugestivo de mutagenicidade, carcinogenicidade na identificação de possíveis cancerígenos, complementados com avaliação de hepatotoxicidade e toxicidade respiratória. Outros indicadores englobam sensibilidade da pele, imunotoxicidade, fatores de bioconcentração (BCF), lesão hepática induzida por medicamento (DÍLI), neurotoxicidade e nefrotoxicidade. Na atual conjuntura do desenvolvimento de pesquisas direcionadas ao descobrimento de constituintes naturais que desempenham papel terapêutico, a

aplicação da biologia computacional como método alternativo de triagem facilita a prospecção de novos tratamentos e desempenha bons resultados.

Palavras-chave: Toxicidade, Prospecção Farmacêutica, Biologia Computacional.

ABSTRACT

This chapter highlights the assessment of toxicological properties using computational biology as a method for identifying appropriate and inappropriate parameters, which is crucial for the selection of promising and viable constituents. Key parameters include the median lethal dose (LD50) to determine risk dose, maximum tolerated dose (MRTD) in estimating the toxic dose limit, hERG inhibitors in identifying potential cardiotoxicity, Ames test (AMES) suggestive of mutagenicity, carcinogenicity in identifying potential carcinogens, complemented by assessments of hepatotoxicity and respiratory toxicity. Other indicators include skin sensitivity, immunotoxicity, bioconcentration

factors (BCF), drug-induced liver injury (DILI), neurotoxicity, and nephrotoxicity. In the current context of research aimed at discovering natural constituents with therapeutic roles, the application of computational biology as an alternative

screening method facilitates the prospecting of new treatments and yields favorable results..

Keywords: Toxicity, Pharmaceutical Prospecting, Computational Biology.

1. INTRODUÇÃO

Historicamente, a busca por terapias eficazes com baixos níveis de toxicidade tem sido um tema de grande relevância para a saúde humana (RUSYN; DASTON, 2010). Com o avanço da biologia computacional, a triagem de compostos químicos com menor potencial tóxico tornou-se uma abordagem amplamente utilizada. Nesse contexto, os parâmetros de triagem são estabelecidos com base em critérios de inclusão e exclusão, nos quais os dados toxicológicos são integrados a outros critérios de avaliação farmacocinética, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) (Ver capítulo “FARMACOCINÉTICA E BIOPROSPECÇÃO DE CONSTITUINTES DE EXTRATOS USANDO BIOLOGIA COMPUTACIONAL”).

Novas tecnologias baseadas em aprendizado de máquina têm gerado resultados promissores em pesquisas experimentais com extratos de plantas (DONG et al., 2018). Esses métodos combinam a análise farmacocinética com parâmetros toxicológicos para determinar quais componentes possuem melhor perfil de segurança e eficácia no tecido-alvo. Além disso, a triagem de compostos também considera características físico-químicas, como peso molecular, densidade, polaridade, flexibilidade, LogP, LogS, entre outras propriedades, descrito no capítulo “FARMACOCINÉTICA E BIOPROSPECÇÃO DE CONSTITUINTES DE EXTRATOS USANDO BIOLOGIA COMPUTACIONAL”.

Entre os principais parâmetros toxicológicos que podem ser avaliados incluem-se a dose letal média (LD50), a dose máxima tolerada (MRTD), a inibição dos canais hERG I e II, o teste de Ames (AMES), a carcinogenicidade, a hepatotoxicidade, a toxicidade respiratória, a sensibilização cutânea, a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015). A obtenção de resultados a partir de modelos computacionais de avaliação toxicológica é possibilitada pelo uso de bancos de dados que compilam informações sobre compostos químicos e suas características toxicológicas (YANG et al., 2018). Este capítulo tem como objetivo destacar os parâmetros toxicológicos que podem ser avaliados por meio de técnicas de biologia computacional (Tabela 1), facilitando a triagem de componentes naturais com potencial terapêutico (XIONG et al., 2021).

Tabela 1 – Principais parâmetros toxicológicos.

Parâmetros	Interpretação	Plataformas
LD50	Dose letal média.	pKCSM, ADMETlab3, Pro-Tox III, ToxinPred
AMES	Mutagenicidade, bactérias, genotoxicidade.	pKCSM, ADMETlab3, Pro-Tox III, ToxinPred
Inibidores de hERG I e II	Arritmias, cardiotoxicidade, canais.	Pred-hERG, QSAR-ADMET, vNNADMET
Carcinogenicidade	Câncer, exposição, longo prazo.	pKCSM, ADMETlab3, Pro-Tox III
Imunotoxicidade	Sistema imune, disfunção, imunossupressão.	AI Drug Lab, ADMETopt, ADMETLAB3, CODD-PRED
Toxicidade respiratória	Inalação, pulmões, danos.	pKCSM, ADMETlab3, CODD-PRED
Sensibilidade da pele	Dermatite, alérgenos, exposição.	pKCSM, ADMETlab3, CODD-PRED, vNN-ADMET
Imunotoxicidade	Imunidade, células, reatividade.	pKCSM, ADMETlab3, Pro-Tox III, ToxinPred

Fonte: Autoria própria.

2. PARÂMETROS TOXICOLÓGICOS

2.1. DOSE LETAL (LD50)

A Dose Letal 50 (LD50) é definida como a quantidade de uma substância necessária para causar a morte de 50% de uma população de teste em um estudo, fornecendo uma medida quantitativa de toxicidade aguda (GADALETA et al., 2019). Essa métrica permite a comparação da segurança entre diferentes compostos, além de possibilitar a avaliação dos riscos associados ao seu uso. Ferramentas de modelagem de Relação Quantitativa Estrutura-Atividade – QSAR (do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationship*) utilizam algoritmos avançados para identificar padrões de toxicidade, estimando a LD50 e permitindo a triagem de substâncias antes da realização de testes em animais (WANG et al., 2015). Esses modelos também correlacionam propriedades químicas com dados de toxicidade, aprimorando a previsão da segurança de novos compostos naturais.

2.2. TESTE DE AMES (AMES)

Desenvolvido por Bruce Ames, o teste de Ames é uma metodologia empregada para avaliar o potencial mutagênico de substâncias químicas, utilizando cepas geneticamente modificadas de *Salmonella typhimurium* que são incapazes de sintetizar histidina. No experimento, essas bactérias são cultivadas em placas de ágar sem histidina; se o composto testado for mutagênico, ele induz mutações que restauram a capacidade das bactérias de produzir histidina, resultando na formação de colônias visíveis (VIJAY et al., 2018). O teste de Ames é considerado o padrão-ouro in vitro para a determinação da mutagenicidade e é amplamente utilizado em bancos de dados computacionais como referência para avaliar o potencial mutagênico de novas substâncias (DAY et al., 2023).

2.3. INIBIDORES DE HERG I E II

O gene humano *ether-à-go-go-related* (hERG) codifica canais de potássio expressos em diversos tecidos do corpo, sendo especialmente crucial para a repolarização do tecido muscular cardíaco durante a contração (VANDENBERG et al., 2012). A inibição dos canais hERG por diversos medicamentos pode levar à ocorrência de arritmias cardíacas letais, como a morte súbita (RÁCZ et al., 2021). Dessa forma, a determinação da inibição do gene hERG tem se tornado um parâmetro essencial na avaliação preditiva de novos fármacos, assegurando a segurança de seu uso terapêutico.

2.4. CARCINOGENICIDADE

A carcinogenicidade refere-se à capacidade de uma substância de induzir o desenvolvimento de câncer, sendo crucial sua avaliação para garantir que os compostos não apresentem riscos significativos à saúde humana. Tradicionalmente, a análise de carcinogenicidade é realizada por meio de testes em modelos animais, nos quais se observam os efeitos a longo prazo para detectar potenciais riscos. No entanto, a biologia computacional tem oferecido alternativas, como os modelos de QSAR, que preveem o potencial carcinogênico com base em dados estruturais e bioquímicos. Esses modelos reduzem o uso de animais e aceleram o processo de triagem de compostos (TOMA et al., 2021). Os modelos QSAR analisam a relação entre a estrutura química de um composto e suas atividades biológicas, ajudando a identificar padrões que possam indicar carcinogenicidade. Além disso, sistemas baseados em alertas estruturais têm demonstrado eficácia na previsão de

carcinogenicidade ao utilizar informações sobre características químicas específicas para detectar compostos com potencial cancerígeno (YANG et al., 2018).

2.5. HEPATOTOXICIDADE

Repatotoxicidade é o dano ao fígado causado por substâncias tóxicas, muitas vezes associada ao uso de hipolipemiantes. Pacientes diabéticos, com histórico de lesões hepáticas ou alto consumo de álcool possuem maior risco, especialmente pessoas que precisam de doses elevadas desses medicamentos. A avaliação das enzimas hepáticas, como ALT e AST, é fundamental para detectar lesões no fígado, pois essas enzimas aumentam no sangue quando há presença de dano hepático (MANEVSKI; UMEHARA; PARROTT, 2023). A ALT é mais específica para o fígado, enquanto a AST também pode indicar problemas cardiovasculares. Para a prevenção da hepatotoxicidade, é importante fazer avaliações regularmente das enzimas hepáticas, usar a menor dose eficaz do fármaco e evitar a combinação com medicamentos hepatotóxicos. O tratamento envolve interromper o uso de medicamentos, tratar sintomas e em casos graves pode considerar o transplante de fígado (CHANG; SCHIANO, 2007).

2.6. TOXICIDADE RESPIRATÓRIA

A investigação de tratamentos que podem promover toxicidade respiratória é um assunto de importante notoriedade visto que a sintomatologia destaca-se de forma semelhante às outras síndromes respiratórias (RÁCZ et al., 2021). A triagem dos componentes que podem desempenhar papel tóxico no sistema respiratório é diferenciada entre categoria 1 (tóxicos respiratórios) e 0 (tóxicos não-respiratórios), com sua estimativa baseada em probabilidade no intervalo de 0 a 1. Essa forma de avaliação, tem apresentado bons resultados em novos estudos (ANTIGNAC et al., 2011).

2.7. SENSIBILIDADE DA PELE

A sensibilidade da pele é um importante parâmetro de segurança para o desenvolvimento de tratamentos dermatológicos com uso de componentes naturais extraídos das plantas (WILM; KÜHNL; KIRCHMAIR, 2018). A interpretação desse indicador está relacionada à indução de dermatite alérgica na existência de contato com a pele (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015). Com essa abordagem, o uso de modelos animais para avaliação de possíveis sensibilizadores garante resultados complementares e que embasam a segurança do tratamento (LIPINSKI, 2000).

2.8. IMUNOTOXICIDADE

A imunotoxicidade é definida como a ocorrência de efeitos tóxicos no sistema imunológico, o que pode resultar em um aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas e no agravamento de doenças oportunistas (SCHREY et al., 2017). Dessa forma, a avaliação da imunotoxicidade é um critério essencial para a aprovação de novos tratamentos farmacológicos (YIN et al., 2023). Modelos computacionais têm sido utilizados para avaliar diferentes tipos de citotoxicidade, estimando a probabilidade de um composto promover ou não efeitos imunotóxicos, o que auxilia na triagem e no desenvolvimento de medicamentos mais seguros.

3. CONCLUSÃO

A aplicação da biologia computacional na avaliação de propriedades toxicológicas se mostra uma abordagem eficaz e promissora para a triagem de novos constituintes terapêuticos. Ao identificar parâmetros toxicológicos críticos como LD50, MRTD, inibidores de hERG, AMES, carcinogenicidade, entre outros, é possível selecionar compostos com maior potencial de segurança e eficácia. Essa metodologia não só acelera o processo de descoberta de novos medicamentos, como também reduz custos e a necessidade de experimentação animal, alinhando-se às diretrizes éticas e regulatórias atuais. Portanto, a biologia computacional destaca-se como uma ferramenta essencial no desenvolvimento de fármacos inovadores, contribuindo para um avanço mais sustentável e preciso na bioprospecção de tratamentos naturais.

REFERÊNCIAS

- ANTIGNAC, E. et al. Safety of botanical ingredients in personal care products/cosmetics. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 2, p. 324–341, 1 fev. 2011.
- CHANG, C. Y.; SCHIANO, T. D. Review article: drug hepatotoxicity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 25, n. 10, p. 1135–1151, 2007.
- DAY, D. et al. A first-in-human phase 1 study of nofazinlimab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors and in combination with regorafenib in metastatic colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 129, n. 10, p. 1608–1618, nov. 2023.
- DONG, J. et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. **Journal of Cheminformatics**, v. 10, n. 1, p. 29, 26 jun. 2018.

- GADALETA, D. et al. SAR and QSAR modeling of a large collection of LD50 rat acute oral toxicity data. **Journal of Cheminformatics**, v. 11, n. 1, p. 58, 30 ago. 2019.
- LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n. 1, p. 235–249, 2000.
- MANEVSKI, N.; UMEHARA, K.; PARROTT, N. Drug Design and Success of Prospective Mouse In Vitro-In Vivo Extrapolation (IVIVE) for Predictions of Plasma Clearance (CL_p) from Hepatocyte Intrinsic Clearance (CL_{int}). **Molecular Pharmaceutics**, v. 20, n. 7, p. 3438–3459, 3 jul. 2023.
- PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 14 maio 2015.
- RÁCZ, A. et al. Machine learning models for classification tasks related to drug safety. **Molecular Diversity**, v. 25, n. 3, p. 1409–1424, 1 ago. 2021.
- RUSYN, I.; DASTON, G. P. Computational Toxicology: Realizing the Promise of the Toxicity Testing in the 21st Century. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 8, p. 1047–1050, ago. 2010.
- SCHREY, A. K. et al. Computational prediction of immune cell cytotoxicity. **Food and Chemical Toxicology**, v. 107, p. 150–166, 1 set. 2017.
- TOMA, C. et al. QSAR Models for Human Carcinogenicity: An Assessment Based on Oral and Inhalation Slope Factors. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 127, jan. 2021.
- VANDENBERG, J. I. et al. hERG K⁺ Channels: Structure, Function, and Clinical Significance. **Physiological Reviews**, v. 92, n. 3, p. 1393–1478, jul. 2012.
- VIJAY, U. et al. Microbial Mutagenicity Assay: Ames Test. **Bio-protocol**, v. 8, n. 6, p. e2763, 20 mar. 2018.
- WANG, Y. et al. In silico ADME/T modelling for rational drug design. **Quarterly Reviews of Biophysics**, v. 48, n. 4, p. 488–515, nov. 2015.
- WILM, A.; KÜHNEL, J.; KIRCHMAIR, J. Computational approaches for skin sensitization prediction. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 48, n. 9, p. 738–760, 21 out. 2018.
- XIONG, G. et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. W1, p. W5–W14, 2 jul. 2021.
- YANG, H. et al. ADMETopt: A Web Server for ADMET Optimization in Drug Design via Scaffold Hopping. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 58, n. 10, p. 2051–2056, 22 out. 2018.

YIN, X. et al. CODD-Pred: A Web Server for Efficient Target Identification and Bioactivity Prediction of Small Molecules. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 63, n. 20, p. 6169–6176, 23 out. 2023.

CAPÍTULO VIII

EFEITOS DA CURCUMINA NA SINTOMATOLOGIA DA SÍNDROME PRÉ MENSTRUAL

EFFECTS OF CURCUMIN ON PREMENSTRUAL SYNDROME SYMPTOMS

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-8

Neucilane Silveira dos Santos ¹

Ariclécio de Oliveira Cunha ²

Paula Alexandre de Freitas ³

Danielle Carvalho Fonseca Falanga De Oliveira ⁴

Isabelle Rocha Oliveira ⁵

Juçara da Cruz Araújo ⁶

¹ Mestre em Fisiologia humana, Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Doutor em Fisiologia Humana, Universidade Estadual do Ceará - UECE

³ Doutor(a) em Fisiologia Humana, Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Doutor(a) em Fisiologia Humana, Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Graduanda em Nutrição, Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁶ Mestre em Nutrição e Saúde, Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) se refere a um conjunto de sintomas somáticos, psiquiátricos, cognitivos e comportamentais que aparecem normalmente 7 dias antes da menstruação, devido à queda hormonal e subsequente aumento de inflamação e estresse oxidativo. Nas últimas décadas, tem havido um interesse considerável nos compostos ativos da cúrcuma, destacando-se entre eles a curcumina para redução de sintomas de mulheres com SPM. Esta revisão concentra a atenção nos mecanismos da fisiopatologia da Síndrome pré menstrual e quais são os efeitos da suplementação com curcumina nos sintomas gerais e específicos da SPM, assim como na capacidade antioxidante, inflamação e estresse oxidativo.

Palavras-chave: Cúrcuma. Curcumina. SPM. Antioxidante. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Premenstrual Syndrome (PMS) refers to a set of somatic, psychiatric, cognitive and behavioral symptoms that usually appear 7 days before menstruation, due to the hormonal drop and subsequent increase in inflammation and oxidative stress. In recent decades, there has been considerable interest in turmeric's active compounds, including curcumin, for reducing symptoms in women with PMS. This review focuses on the mechanisms of the pathophysiology of premenstrual syndrome and the effects of curcumin supplementation on general and specific symptoms of PMS, as well as on antioxidant capacity, inflammation and oxidative stress.

Keywords: Turmeric. Curcumin. SPM. Antioxidant. Oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

Após a menarca (primeira menstruação), a mulher inicia o período da idade reprodutiva, passando a partir de então por ciclos menstruais repetitivos todos os meses, que duram em média entre 28 e 35 dias (ciclos regulares), e que vão persistir pelos próximos 40 anos (aproximadamente) até que entre no período da menopausa, onde há a interrupção dos ciclos menstruais (Molina, 2014).

O ciclo menstrual é classicamente dividido em três fases: fase folicular, fase ovulatória e fase lútea (Berne; Levy, 2009; Aires, 2012), sendo esta última a que inclui o período da Tensão Pré-Menstrual, também conhecida como TPM (Hofmeister; Bodden, 2016).

O período de Tensão Pré-Menstrual (TPM) se denomina Síndrome Pré-Menstrual (SPM) quando se refere a um conjunto de sintomas somáticos, psiquiátricos, cognitivos e comportamentais que aparecem normalmente 7 dias antes da menstruação, período que corresponde à fase lútea média (Hofmeister; Bodden, 2016).

Os sintomas acontecem especialmente devido à queda hormonal progressiva do estradiol e da progesterona, evento que ocorre comumente a partir da metade da fase lútea. Aparentemente, algumas mulheres são mais sensíveis que outras em relação às alterações hormonais progressivas que advêm deste período, apresentando assim sintomas mais severos que interferem na rotina e qualidade de vida (Gudipally; Sharma, 2022; Lanza; Pearlstein, 2019).

Desde o momento em que a SPM foi tratada como uma questão de saúde e incluída como doença psiquiátrica, muitos estudos tem investigado tratamentos através de plantas medicinais a fim de minimizar os sintomas, sendo a curcumina uma substância vegetal promissora (Dante; Facchinette, 2011; Lanza; Pearlstein, 2019).

A cúrcuma longa L., comumente conhecida como açafrão, é uma erva perene nativa da Ásia pertencente à família do gengibre. Nas últimas décadas, tem havido um interesse considerável nos compostos ativos da cúrcuma, denominados curcuminóides, que conferem à cúrcuma sua cor amarela brilhante. O principal curcuminóide é a curcumina (diferuloilmetano), que constitui aproximadamente 90% do teor de curcuminóides da cúrcuma, seguido da demetoxicurcumina e da bisdemetoxicurcumina (Ruby *et al.*, 1995), a qual vem sendo amplamente investigada no tratamento de doenças crônicas como diabetes mellitus tipo 2 (Mokhtari; Razzaghi; Momen-heravi, 2020), dislipidemia (Ferguson *et al.*,

2018), câncer (Giordano, 2019), gastrite (Judaki *et. al.*, 2017), depressão (Ramaholimihaso *et. al.*, 2020), doenças neurodegenerativas (Chainoglou; Hadjipavlou-litina, 2020), doenças inflamatórias (Peng *et. al.* 2021), doenças autoimunes (Yang, Akbar; Mohan, 2019), assim como em doenças do sistema reprodutor feminino, incluindo endometriose (Vallée; Lecarpentier, 2020) e síndrome dos ovários policísticos (Shojaei-zarghani; Molani-gol; Rafraf, 2022), especialmente devido sua atividade biológica anti-inflamatória e antioxidante (Kocaadam; Sanlier, 2015).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. EPIDEMIOLOGIA DOS SINTOMAS PRÉ-MENSTRUAIS

Cerca de 85% das mulheres experimentam pelo menos um sintoma pré-menstrual leve; 20% a 25% apresentam sintomas pré-menstruais moderados a graves (síndrome pré-menstrual); e cerca de 5% a 10% atendem aos critérios de diagnóstico para Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), a forma mais grave da SPM (American Psychiatric Association, 2013).

Uma metanálise com 17 estudos, totalizando 18.803 mulheres, publicou em 2014 a prevalência da SPM em diferentes áreas do mundo (Paquistão, Brasil, França, Nigéria, Irã, Peru, Suíça, Espanha, Tailândia, China, Índia) mostrando uma prevalência mais baixa na França (12%) e mais alta no Irã (98%) (Ashraf *et. al.*, 2014).

No Brasil, um estudo realizado com 1.115 estudantes universitárias ≥ 18 anos na Universidade de Rio Verde (Goiás), buscou investigar a prevalência da Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e do Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) em estudantes da área da saúde, assim como os fatores associados, os sintomas mais prevalentes e a interferência dos sintomas nas atividades acadêmicas, familiares, sociais e de trabalho. A prevalência de SPM foi de 46,9% e de TDPM de 11,1% (Rezende *et. al.*, 2022).

A importância de se estimar a prevalência da SPM ou da TDPM se baseia não somente na busca por alternativas para a melhora do comprometimento funcional, social e de qualidade de vida, mas na preocupação de que mulheres com a síndrome em graus mais severos exibem taxas mais altas de tendência suicida quando comparadas a mulheres sem o diagnóstico.

Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2021 avaliou 13 estudos e mostrou que mulheres com o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) apresentam um forte fator

de risco para o suicídio, aumentando a probabilidade de tentativa e ideação suicida em quase sete e quatro vezes, respectivamente (Prasad *et al.*, 2021).

2.2. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA A SÍNDROME PRÉ MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ MENSTRUAL

Atualmente, os critérios diagnósticos podem ser encontrados na International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD (O’Brien *et al.*, 2011), no The American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2014) e no Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association – APA (American psychiatric association, 2013), sendo este último com enfoque predominantemente nos sintomas psiquiátricos, com critérios de diagnóstico para Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM).

O ACOG definiu a SPM como uma condição na qual a mulher experimenta pelo menos um sintoma afetivo e um sintoma somático que causa disfunção no desempenho social, acadêmico ou profissional. Esses sintomas devem ser cíclicos, começando após a ovulação e se resolvendo logo após o início da menstruação (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014).

Para atender aos critérios diagnósticos de TDPM, a paciente deve apresentar pelo menos cinco dos sintomas antes da menstruação e esses sintomas devem melhorar alguns dias após o início da menstruação (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014).

2.3. FISIOLOGIA DO CICLO MENSTRUAL

O sistema reprodutor feminino apresenta características estruturais e funcionais distintas em cada fase da vida. Enquanto na infância ele é mantido quiescente, sem funcionalidade adequada para a vida reprodutiva, a partir da menarca (primeira menstruação), os folículos presentes na reserva ovariana passam a ser recrutados todos os meses e a produzir de forma expressiva hormônios como estradiol (E2) e progesterona (P4), de acordo com a fase do ciclo menstrual, processo que será modulado por hormônios hipotalâmicos, hipofisários e hormônios ovarianos (Berne; Levy, 2009; Aires, 2012; Molina, 2014).

O ciclo menstrual é classicamente dividido em três fases: Fase folicular, que inclui o período menstrual e dura uma média de 14 dias (podendo variar para mais ou para menos);

Fase ovulatória, que ocorre por volta do décimo quarto dia e corresponde à liberação do óvulo para fecundação; e Fase lútea, que dura obrigatoriamente duas semanas e inclui o período da Tensão Pré-Menstrual, também conhecida como TPM (Aires, 2012; Berne; Levy, 2009; Fehring; Schneider; Raviele, 2016; Najmabadi *et al.*, 2020).

2.4. FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME PRÉ MENSTRUAL (SPM)

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) refere-se a um conjunto de sintomas psiquiátricos, cognitivos, comportamentais e somáticos, que se desenvolvem próximo ao período da menstruação (ver tabela 1) (Gudipally; Sharma, 2022; Hofmeister; Bodden, 2016; Johnson, 2004; Lanza Di Scalea; Pearlstein, 2019; O'Brien *et. al*, 2011).

O principal motivo para o desenvolvimento dos sintomas neste período, é a queda hormonal progressiva da produção dos hormônios ovarianos, que ocorre normalmente a partir da metade da fase lútea (Molina, 2014).

As mulheres cuja duração média de um ciclo menstrual é de 1 a 3 dias apresentam cinco vezes mais chances de desenvolver TPM do que as mulheres cuja duração média de um ciclo menstrual é de 6 a 8 dias. Isso pode ser explicado porque a curta menstruação está associada a quedas mais rápidas de estrogênio e progesterona, hormônios responsáveis pelo crescimento e espessamento endometrial, cujo estado de crescimento determina o volume e a duração da menstruação e, portanto, relacionado ao desenvolvimento de sintomas de TPM durante a fase lútea tardia (Balaha *et al.*, 2010).

Ainda que a queda da progesterona (P4) gere impactos negativos (Eser *et. al.*, 2006; Schule; Nothdurfter; Rupprecht, 2014), a maioria dos sintomas estão relacionados principalmente à queda do hormônio estradiol (E2) como veremos nas seções a seguir (Toffoletto *et. al*, 2014).

Tabela 1: Classificação dos sintomas que aparecem durante a fase de Tensão Pré-Menstrual

Classificação	Sintomas
Psiquiátricos	Irritabilidade, ansiedade, humor deprimido, labilidade de humor.
Cognitivos	Dificuldade de atenção, concentração, raciocínio, aprendizagem e memória.
Comportamentais	Hiperfagia, desejo por doces, insônia e/ou Hipersônia.
Somáticos	Dores nas costas e/ou pernas, de cólica, enxaquecas, retenção hídrica, sensibilidade mamária e fadiga muscular.

Fonte: Autoria Própria

2.5. RELAÇÃO DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA COM A EXACERBAÇÃO DOS SINTOMAS

A inflamação sistêmica está envolvida com diversas alterações metabólicas e sintomas de patologias de caráter crônico, isso não seria diferente com a sintomatologia apresentada na Tensão Pré-Menstrual.

A nível de sistema nervoso central, o aumento da inflamação que ocorre no período, está relacionado com a redução de síntese de fatores neurotróficos e neurotransmissores, o que produz sintomas de ansiedade, irritabilidade e humor deprimido (Gold; Wells; Rasor, 2016; Roomruangwong *et. al.*, 2020; Sultana *et. al.*, 2022).

Normalmente, intervenções terapêuticas com medicamentos ou fitoterápicos que reduzam a inflamação sistêmica, produzem efeitos benéficos sobre os sintomas psiquiátricos (Jafari; Amani; Tarrahi, 2019), sejam estes causados por ansiedade e depressão decorrente de problemas morfológicos ou psicossociais ou por influência hormonal, como no caso da redução do estrogênio (ciclo menstrual, menopausa, ovariectomia, uso de tamoxifeno, etc.).

Um estudo transversal publicado em 2016 com uma amostra de 2.939 mulheres, demonstrou que a PCR-us elevada (> 3 mg/L) foi significativamente relacionada a uma probabilidade aumentada de 26% a 41% de relatar sintomas de humor pré-menstrual, cólicas abdominais, dor nas costas, apetite/ganho de peso/inchaço e dor nas mamas (Gold; Wells; Rasor, 2016).

A inflamação crônica e o consequente estresse oxidativo também está presente em adolescentes com síndrome pré-menstrual (SPM) e dismenorreia primária (DP). A melhora da ingestão de vitaminas antioxidantes (como da Vitamina A) se mostrou eficiente para melhorar a severidade dos sintomas. Em um estudo realizado com 897 adolescentes, a presença de SPM e DP foi positivamente relacionada a níveis séricos mais elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us), balanço pró-oxidante-antioxidante sérico (PAB) e Razão neutrófilo-linfócito (NLR), enquanto o nível sérico de vitamina A foi inversamente relacionado à presença de SPM, mostrando que processos inflamatórios podem contribuir para a etiologia, sintomas e gravidade dos distúrbios menstruais (Bahrami *et. al.*, 2020).

As citocinas que são produzidas no período pré-menstrual afetam a função dos neurotransmissores, a neurogênese hipocampal e as vias de resposta ao cortisol/estresse, todas implicadas na ocorrência de depressão e outros transtornos do humor. A teoria da prostaglandina (PG) também propõe que essas substâncias quando produzidas em

quantidades fisiopatológicas no cérebro, mama, trato gastrointestinal, rim e trato reprodutivo, podem desencadear muitos dos sintomas da TPM (Miller *et al.*, 2010).

As citocinas são proteínas que regulam a resposta imune, tanto inata como adaptativa e que devem ser secretadas por um período curto e em quantidade limitada para não causar efeitos indesejados. Todas as citocinas atuam em receptores celulares, podendo um mesmo receptor ligar-se a citocinas diferentes; seus efeitos manifestam-se geralmente após indução gênica, com síntese de mRNA (efeitos não imediatos) após ligação com o receptor (Josh *et al.*, 2022).

Algumas citocinas favorecem a inflamação, sendo denominadas citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF- α , IL-6 e IL-18, mais universais na resposta inata, e IL-17 e IFN- γ mais envolvidas na resposta adaptativa; outras reduzem a resposta e são chamadas citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, TGF- β e IL-4 (Abbas; Lichtman; Pober, 2012).

A expressão de citocinas é observada no endométrio, tecido ovariano e células da granulosa (Brannstrom *et al.*, 1994; Von Wolff *et al.*, 2000; Yanagi *et al.*, 2002) e acredita-se que as citocinas desempenhem um papel importante na remodelação e reparo dos tecidos durante o ciclo menstrual (Evans; Salamonsen, 2012).

Em mulheres com função normal do ciclo menstrual, os níveis de marcadores inflamatórios plasmáticos e endometriais, incluindo as citocinas interleucina - 6 (IL-6), interleucina 1 β (L-1 β) e fator de necrose tumoral (TNF)- α , variam durante o ciclo (Gaskins *et al.*, 2012; Gorai *et al.*, 1998; Puder *et al.*, 2006; Von Wolff *et al.*, 2000; Wander *et al.*, 2008; Whitcomb *et al.*, 2014), atingindo o pico durante a pré-menstruação/menstruação, o que é considerado como um evento pró-inflamatório (Whitcomb *et al.*, 2014).

2.6. CÚRCUMA E CURCUMINA

A *Cúrcuma longa* L., comumente conhecida como açafrão-da-terra, é uma erva perene, nativa da Ásia, pertencente à família do gengibre. Nas últimas décadas, tem havido um interesse considerável nos compostos ativos da cúrcuma, denominados curcuminóides, que conferem à cúrcuma sua cor amarela brilhante (Amalraj *et al.*, 2017).

O principal curcuminóide, mais estudado, é a curcumina (diferuloilmetano), que constitui aproximadamente 90% do teor de curcuminóides da cúrcuma, seguido da demetoxicurcumina e da bisdemetoxicurcumina. (Ruby *et al.*, 1995), a qual vem sendo amplamente investigada no tratamento de doenças crônicas como diabetes mellitus tipo 2

(Mokhtari; Razzaghi; Momen-heravi, 2020), dislipidemia (Ferguson *et al.*, 2018), hipertensão (Joshi *et al.* 2022), câncer (Giordano e Tommonaro, 2019), gastrite (Judaki *et al.*, 2017), depressão (Ramaholimihaso *et al.*, 2020), doenças neurodegenerativas (Chainoglou; Hadjipavlou-litina, 2020), doenças inflamatórias (Peng *et al.* 2021), doenças autoimunes (Yang; Akbar; Mohan, 2019), assim como em doenças do sistema reprodutor feminino, como endometriose (Vallée; Lecarpentier, 2020) e síndrome dos ovários policísticos (Shojaei-zarghani; Molani-gol; Rafraf, 2022), especialmente devido sua atividade biológica anti-inflamatória e antioxidante (Kulkarni; Dhir, 2010; Kocaadam; Şanlıer, 2015).

O uso contínuo (até 4 meses) em altas doses (até 12 gramas) no corpo humano) de curcumina tem se mostrado seguro, ainda que dosagens $\geq 4000\text{mg}$ tenha provocado efeitos colaterais leves como dores de cabeça, fezes amareladas, diarreia e erupção cutânea. A toxicidade mínima é então considerada até 12.000 mg em dose única de extrato em pó obtido a partir de açafrão-da-terra. Seu pico de concentração plasmática foi identificado de 1 a 2 horas após a administração de dose oral única (Lao *et al.*, 2006), apresentando concentrações séricas máximas de 0,5, 0,6 e 1,8 μM em doses de 4, 6 e 8 g/dia, respectivamente (Kunnumakkara *et al.*, 2011).

Apesar dos múltiplos benefícios medicinais da curcumina, sua baixa biodisponibilidade oral continua a ser destacada como um grande desafio no desenvolvimento de formulações para eficácia clínica. Níveis séricos e teciduais mais baixos de curcumina são observados, independentemente da via de administração, devido ao extenso metabolismo intestinal e hepático, e à rápida eliminação, ou seja, ela é rapidamente convertida em glicuronídeos de curcumina e sulfatos de curcumina ou reduzida a hexahidrocurcumina no intestino e no fígado (Anand *et al.*, 2007, Josh *et al.*, 2007).

Os desafios de biodisponibilidade da molécula são devido às suas propriedades físico-químicas. Com peso de 368,38 Da, é uma molécula insolúvel em água e degradada em condições de pH neutro a básico. A estabilidade da curcumina pode ser melhorada diminuindo o pH. Ademais, a molécula também é fotossensível e requer manuseio cuidadoso. (Bisht *et al.*, 2007, Maiti *et al.*, 2007, Tiyaboonchai *et al.*, 2007).

Para melhorar a biodisponibilidade da curcumina, várias abordagens foram realizadas. Essas abordagens foram descritas por Anand *et al.* em uma revisão abrangente (Anand *et al.*, 2007). Em resumo, essas abordagens envolvem o uso de 1) adjuvantes como a piperina que inibem a glicuronidação hepática e intestinal (Shoba *et al.*, 1998); 2) sistemas de entrega

lipossomais, que podem transportar moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas (Basnet *et al.*, 2012); 3) técnicas de nanodimensionamento (Anand *et al.*, 2010); 4) complexos fosfolipídicos de curcumina (Marczylo *et al.*, 2007); análogos estruturais da curcumina e; 5) polissorbatato como emulsificante (Henrotin ; Priem; Mobasheri, 2013).

Muitos ensaios clínicos relataram um efeito analgésico de curcuminóides explicado pela capacidade da curcumina de inibir a produção de PGE2 através da inibição da expressão do gene COX-2 (Zanjani *et al.*, 2014). Os efeitos analgésicos da curcumina também foram demonstrados em vários estudos em humanos (Appelboom; Mscibiost, 2013; Panahi *et al.*, 2014; Bannuru *et al.*, 2018; Maulina *et al.* 2018; Shep *et al.*, 2019) com duas metanálises mostrando que os curcuminóides de baixa e alta dose têm efeitos semelhantes no alívio da dor, ou seja, independente da dose administrada e da duração do tratamento, e que a suplementação está associada a um melhor alívio da dor do que os AINEs (Sahebkar; Henrotin, 2015; Hsiao *et al.*, 2021) mas os resultados não foram totalmente conclusivos devido ainda há muitas às variações entre estudos em termos de tempo de uso, dosagem, tamanho da população estudada e método de avaliação da dor. Portanto, é necessário estimar o tamanho do efeito geral dos curcuminóides no alívio da dor e a significância desse efeito em diversas condições patológicas, incluindo os sintomas somáticos da Síndrome Pré-Menstrual.

Estudos mostram que a curcumina promove uma redução da inflamação através de influência sobre a proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral α , interleucina – 8 (IL-8), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1). Ademais, a literatura mostra que o efeito anti-inflamatório da curcumina é mais significativo com uso crônico, com maior duração do tratamento, no qual o efeito máximo foi observado quase após 13 semanas de intervenção (Ferguson *et al.*, 2021; White *et al.*, 2019).

Além do alívio da dor, a curcumina também tem se mostrado promissora no tratamento de sintomas psiquiátricos. A curcumina melhora o comportamento depressivo e ansioso em humanos, pois pode aumentar os níveis de monoaminas (serotonina e noradrenalina), de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e apoptose neuronal no cérebro, assim como reduzir os níveis de cortisol (Matias *et al.*, 2021).

Uma das teorias para a patogênese das perturbações psiquiátricas inclui o aumento de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina -6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), levando à inflamação e estresse oxidativo, onde o sistema de defesa antioxidante

endógeno também é frequentemente comprometido. Estas citocinas alteram as funções neuronais, influenciando a sobrevivência celular, o metabolismo e a neuroplasticidade (Köhler *et al.*, 2017).

Estes mecanismos têm sido usados para explicar o comportamento depressivo e trouxeram à tona a necessidade de medicamentos e nutracêuticos que regulem o processo inflamatório e o sistema imunológico. Um estudo clínico randomizado e controlado mostrou que 80mg de nanocurcumina por 8 semanas reduziu significativamente a pontuação média de depressão e de ansiedade em comparação ao grupo placebo (Asadi *et al.*, 2020). Um dos motivos para promoção da melhora dos sintomas depressivos é que a curcumina desativa a resposta inflamatória mediada por canais de Ca²⁺ na micróglia suprimindo a ativação do receptor P2X7, o qual medeia comportamentos depressivos (Wang *et al.*, 2020).

Além disso, estudos mostram que a suplementação de curcumina é capaz de aumentar as concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (Fanaei *et al.*, 2016), o qual se encontra reduzido em pessoas com sintomas depressivos, pois sua queda promove a alteração na síntese e secreção de monoaminas, assim como impacta nos processos de regeneração e sobrevivência neuronal (Yang *et al.*, 2020).

Investigações científicas que mostram a ação da curcumina melhorando capacidade antioxidante total e a atividade enzimática, ao passo que reduz os níveis de estresse oxidativo (Dehzad *et al.*, 2023), uma melhora que é modulada pela ativação do fator de transcrição NRF2 (Balogun *et al.*, 2003; Mou *et al.*, 2015). Além disso, a curcumina inibe a atividade das enzimas produtoras de ROS, como a xantina hidrogenase/oxidase e a lipoxigenase/COX (Tiwari; Chopra, 2012).

Devido mulheres com SPM apresentarem redução da capacidade antioxidante e aumento do estresse oxidativo durante o período pré-menstrual (Duvan, *et al.*, 2011; Olia *et al.*, 2019), a suplementação da curcumina, que de acordo com estudos anteriores descreveram seu papel protetor *in vitro* e *in vivo* (Balogun *et al.*, 2003; Menon; Sudheer, 2007; Jha *et al.*, 2015), poderia melhorar esses parâmetros em mulheres com SPM, mas até o presente momento ainda não há estudos clínicos publicados.

A melhora dos sintomas gerais com a suplementação de curcumina, quando comparado ao placebo, já foi relatado em dois estudos anteriores com uma dosagem de 100mg + 5mg de piperina ingerida duas vezes ao dia (a cada 12h) (Khayat *et al.*, 2015; Fanaei *et al.*, 2016). Estudos como o de Bahrami e colaboradores, que utilizaram dosagens mais altas

de curcumina (500 mg) não obtiveram resultados satisfatórios na melhora de concentrações de interleucinas anti-inflamatórias (Bahrami et al.; 2022), nem quanto à sintomatologia geral ou para outras estratificações (Bahrami et al., 2021), exceto para sintomas cognitivos, associando a intervenção com curcumina a um aumento significativo na pontuação de memória, controle inibitório, atenção seletiva e tarefa de capacidade cognitiva total quando comparado ao placebo (Bahrami et al., 2023).

A melhora específica para sintomas cognitivos é provavelmente causada pela influência da curcumina no aumento de um fator neurotrófico derivado do cérebro mais conhecido como BDNF (Fanaei *et al.*, 2015). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um membro da família de fatores de crescimento (neurotrofinas). É uma molécula liberada pré e pós-sináptica dos neurônios, mediando apoptose, diferenciação neuronal, crescimento de dendritos, sobrevivência celular e o fortalecimento sináptico (Barker, 2009; Lu *et al.*, 2005).

Os sintomas cognitivos são experimentados principalmente por mulheres que apresentam a forma mais grave da SPM, denominada Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM). Dentre eles foi relatado: perda de memória, dificuldade de concentração, dificuldade de atenção e dificuldade de aprendizagem (American Psychiatric Association, 2013). A alteração no funcionamento dorsal, assim como a superativação do eixo HPA pela queda hormonal também estão enredados na piora da cognição (Albert; Newhouse, 2019), mas o principal motivo envolvido ainda é a redução da síntese de BDNF no período pré-menstrual (Begliuomini *et al.*, 2007). Desta forma, o aumento da molécula através da suplementação de curcumina pode melhorar significativamente sintomas cognitivos, como já foi comprovado na literatura (Bahrami et al., 2023; Fanaei et al. 2015).

Um estudo clínico duplo-cego publicado em 2023 mostrou que a suplementação de 80mg/dia de nanocurcumina foi efetiva para reduzir significativamente a frequência, a gravidade e a duração das dores de cabeça e que pode regular positivamente o mRNA da adiponectina e aumentar seu nível sérico significativamente, uma adipocina produzida pelo tecido adiposo que melhora sensibilidade à insulina, possui efeito anti-inflamatório em vários tecidos, suprime gliconeogênese no fígado, ativa AMPK no músculo, fígado e outros órgãos e regula a termogênese e homeostase energética (Fasshauer; Blüher, 2015) mostrando que a curcumina também pode ter outras vias de ativação anti-inflamatórias na melhora dos sintomas somáticos, como os de dores de cabeça (Sedighyan *et al.*, 2023).

Estudos realizados sobre as propriedades farmacológicas da curcumina e do açafrão indicaram que eles podem melhorar a saúde do sistema reprodutivo feminino. Além de melhorar a foliculogênese, ele pode aumentar a atividade do eixo hipófise-ovário e o nível de hormônios sexuais, podendo aliviar os sintomas causados pela deficiência de hormônio sexual através da imitação à molécula de estrogênio (Azimi; Abrishami, 2016; Ahmad *et al.*, 2018; Beiranvand *et al.*, 2016; Hassanzadeh *et al.*, 2020, Khanmohammadi *et al.*, 2021; Murphy *et al.*, 2012; Vasegh *et al.*, 2015).

Como praticamente todos os sintomas relacionados à SPM estão implicados na queda hormonal do estrogênio, a melhora geral de todos os sintomas também pode se dar por outro mecanismo que não somente a redução da inflamação e do estresse oxidativo e aumento de BDNF, mas por vias moduladas por receptores de estrogênio nucleares e/ou de membrana.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, a Síndrome Pré-Menstrual ainda não é considerada uma questão de saúde pública como na Europa, Ásia, Austrália e América do norte. A disseminação de informações sobre o tema e seus efeitos na qualidade de vida da mulher, todavia são escassos no país. Assim, muitas brasileiras passam por dificuldades na vida profissional e/ou acadêmica sem ao menos relacionar sintomas como isolamento social, humor deprimido, irritabilidade e falta de concentração com as alterações hormonais do período pré-menstrual.

Mulheres com Transtorno Disfórico Pré-Menstrual podem ser diagnosticadas erroneamente por psiquiatras com Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), tendo em vista que muito dificilmente eles testam a sintomatologia utilizando critérios de diagnóstico formalizados por algumas instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS), American Psychiatric Association (APA) e American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Diferentes tratamentos medicamentosos têm sido sugeridos para tratar sintomas específicos da SPM, os quais incluem: Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) para sintomas de dor, anticoncepcionais orais e inibidores seletivos da recaptação de serotonina para sintomas psiquiátricos e comportamentais. No entanto, os efeitos colaterais adversos e a falha parcial do tratamento podem ocorrer, apesar da terapia convencional de longa duração com esses agentes. Assim, terapias complementares e alternativas potencialmente capazes de aliviar os sintomas, devem ser pesquisadas.

Há hoje um Consenso de que não existe teste hematológico ou bioquímico para diagnóstico de SPM. Entretanto, vários estudos clínicos tem demonstrado que mulheres com a sintomatologia da síndrome apresentam aumento de inflamação e redução de capacidade antioxidante total, assim como de alguns micronutrientes na fase lútea, quando comparadas às mulheres sem os sintomas.

Este capítulo mostrou que a dosagem de 100mg associada à 5mg de piperina a cada 12h utilizadas 7 dias antes e 3 dias após a menstruação é capaz de reduzir significativamente, após dois ou três ciclos consecutivos de uso, os sintomas gerais, psiquiátricos, comportamentais, somáticos e cognitivos, de mulheres com SPM em comparação ao placebo.

REFERÊNCIAS

- ABBAS A, Lichtman A.H., Pober J.S. *Imunologia Celular & Molecular – 7ª edição* - Ed. Elsevier. Rio de Janeiro. 2012.
- AHMAD, B., SHRIVASTAVA, V. K., SALEH, R., HENKEL, R., & AGARWAL, A. Protective effects of saffron against zearalenone-induced alterations in reproductive hormones in female mice (*Mus musculus*). *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, [S.L.], v. 45, n. 4, p.163–169, 2018.
- AIRES, MARGARIDA DE MELLO. *Fisiologia*. 4.ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- ALBERT, KIMBERLY M.; NEWHOUSE, PAUL A. Estrogen, Stress, and Depression: cognitive and biological interactions. *Annual Review Of Clinical Psychology*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 399-423, 2019.
- Amalraj, A.; Pius, A.; Gopi, S.; Gopi, S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review. *J Tradit Complement Med*, v.7, n.2, p.205-233. 2016.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual*. 4th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition*. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- ANAND, PREETHA; KUNNUMAKKARA, AJAIKUMAR B.; NEWMAN, ROBERT A.; AGGARWAL, BHARAT B. Bioavailability of Curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 807-818, 14 nov. 2007.
- Anand P, Nair HB, Sung B, Kunnumakkara AB, Yadav VR, Tekmal RR, Aggarwal BB. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and

- increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo. *Biochem Pharmacol.* [S.L.], v.79, n.3, p.330-338, 2010.
- APPELBOOM, T.; MSCIBIOST, C.M. Flexofytol, a Purified Curcumin Extract, in Fibromyalgia and Gout: a retrospective study. *Open Journal Of Rheumatology And Autoimmune Diseases*, [S.L.], v. 03, n. 02, p. 104-107, 2013.
- ASADI, Sara; GHOLAMI, Mohammad Saeed; SIASSI, Fereydoun; QORBANI, Mostafa; SOTOUDEH, Gity. Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: a randomized, double :blind, placebo :controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 896-903, 2019.
- ASHRAF D-M.; KOUROSH, S.; ALI, D.; SATAR, K. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. [S.L.], v.8, n.2, p. 106-109, 2014
- AZIMI, P., & ABRISHAMI, R. Comparison of the effects of *Crocus sativus* and mefenamic acid on primary dysmenorrhea. *Journal of Pharmaceutical Care*, [S.L.], v. 4, p. 75–78, 2016.
- BANNURU, R. R.; OSANI, M. C.; AL-EID, F.; WANG, C. Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Seminars In Arthritis and Rheumatism*, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 416-429, 2018.
- BALAHA, M; AMR, M; MOGHANNUM, M; MUHAIDA, N. The phenomenology of premenstrual syndrome in female medical students: a cross sectional study. *Pan African Medical Journal*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-14, 6 jul. 2010.
- BALOGUN E, HOQUE M, GONG P, KILLEEN E, GREEN CJ, FORESTI R, ALAM J, MOTTERLINI R. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J.* [S.L.], v.;371, p. 887-95, 2003.
- Basnet P, Hussain H, Tho I, Skalko-Basnet N. Liposomal delivery system enhances anti-inflammatory properties of curcumin. *J Pharm Sci.* [S.I], v.101, n.2,p.598-609, 2012.
- BRANNSTROM M; NORMAL RJ.; SEAMARK RF.; ROBERTSON SA. Rat ovary produces cytokines during ovulation, *Biol Reprod*, [S.L.], v. 50 p. 88-94, 1994.
- BAHRAMI, A.; BAHRAMI-TAGHANAKI, H.; KHORASANCHI, Z. et al. Menstrual problems in adolescence: relationship to serum vitamins A and E, and systemic inflammation. *Arch Gynecol Obstet* [S.L.], v. 301, p.189–197, 2020.
- BAHRAMI A, ZARBAN A, REZAPOUR H, AGHA AMINI FASHAMI A, FERNS GA. Effects of curcumin on menstrual pattern, premenstrual syndrome, and dysmenorrhea: A triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* [S.L.], v. 35, n. 12, p. 6954-6962, 2021.

- BAHRAMI A, MOHAMMADIFARD M, RAJABI Z, MOTAHARI-NASAB M, FERNS GA. Effects of curcumin-piperine supplementation on systemic immunity in young women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* [S.L.], v. 278, p.131-136, 2022.
- BAHRAMI A, JAFARI-NOZAD AM, KARBASI S, AYADILORD M, FERNS GA. Efficacy of Curcumin on Cognitive Function Scores in Women with Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea: A Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Chin J Integr Med.*, v.29, n.5, p.387-393, 2023.
- BALOGUN E, HOQUE M, GONG P, KILLEEN E, GREEN CJ, FORESTI R, ALAM J, MOTTERLINI R. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J.* [S.L.], v.;371, p. 887-95, 2003.
- BARKER PA. Whither pro BDNF? *Nat. Neurosci.* [S.L.], v. 12, p.105–106, 2009.
- BEIRANVAND, S. P., BEIRANVAND, N. S., MOGHADAM, Z. B., BIRJANDI, M., AZHARI, S., REZAEI, E., SALEHNIA, A. N., & BEIRANVAND, S. The effect of *Crocus sativus* (saffron) on the severity of premenstrual syndrome. *European Journal of Integrative Medicine*, [S.L.], v. 8, n.1, p. 55–61, 2016.
- BERNE, R.M.; LEVY, M.N. *Berne & Levy: Fisiologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- Begliuomini, S.; Casarosa, E.; Pluchino, N.; Lenzi, E.; Centofanti, M.; Freschi, L.; Pieri, M.; Genazzani, A.D.; Luisi, S.; Genazzani, Andrea R. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 995-1002, 2007.
- Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, Maitra A. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnology.* [S.L.], v., 5, n.3, p. 1- 18, 2007.
- CHAINOGLOU, E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Curcumin in Health and Diseases: alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 1975, 13 mar. 2020.
- DANTE, G.; FACCHINETTI, F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 42–51, 2011.
- DEHZAD MJ, GHALANDARI H, NOURI M, ASKARPOUR M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine.* [S.L.], v.164, p.144-156, 2023.

- ESER, D.; SCHÜLE, C.; BAGHAI, T.C.; ROMEO, E.; UZUNOV, D.P.; RUPPRECHT, R.. Neuroactive steroids and affective disorders. *Pharmacology Biochemistry And Behavior*, [S.L.], v. 84, n. 4, p. 656-666, ago. 2006.
- EVANS J.; SALAMONSEN, LA. Inflammation, leukocytes and menstruation, *Rev Endocr Metab Disord*, [S.L.], v. 13, p. 277-288, 2012.
- FANAELI, H.; KHAYAT, S.; KASAEIAN, A.; JAVADIMEHR, M. Effect of curcumin on serum brain-derived neurotrophic factor levels in women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropeptides*, [S.L.], v. 56, p. 25-31, abr. 2016.
- FASSHAUER M, BLÜHER M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, v. 36, n. 7, p.461-70, 2015.
- FEHRING, R.J.; SCHNEIDER, M.; RAVIELE, K. Variability in the Phases of the Menstrual Cycle. *Journal Of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 376-384, maio 2006.
- FERGUSON, J.A.; STOJANOVSKI, E.; MACDONALD-WICKS, L.; GARG, M.L. Curcumin potentiates cholesterol-lowering effects of phytosterols in hypercholesterolaemic individuals. A randomised controlled trial. *Metabolism*, [S.L.], v. 82, p. 22-35, 2018.
- FERGUSON, J. J.; ABBOTT, K. A.; GARG, M. L. Anti-inflammatory effects of oral supplementation with curcumin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, [S.L.], v. 79, p. 1043–1066, 2021.
- GASKINS, A.J.; WILCHESKY, M.; MUMFORD, S.L.; WHITCOMB, B.W.; BROWNE, RW.; WACTAWSKI-WENDE J.; PERKINS, N.J.; SCHISTERMAN, E.F. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study, *Am J Epidemiol*, [S.L.], v. 175, p. 423-431, 2012.
- GIORDANO, T. Curcumin and Cancer. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 2376, 5 out. 2019.
- GOLD, E.B.; WELLS, C.; RASOR, M. O'NEILL. The Association of Inflammation with Premenstrual Symptoms. *Journal Of Women'S Health*, [S.L.], v. 25, n. 9, p. 865-874, set. 2016.
- GORAI, I.; TAGUCHI, Y.; CHAKI, O.; KIKUCHI, R.; NAKAYAMA, M.; YANG, BC.; YOKOTA, S.; MINAGUCHI, H. Serum soluble interleukin-6 receptor and biochemical markers of bone metabolism show significant variations during the menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab*, [S.L.], vol. 83, p. 326-332, 1998.
- GUDIPALLY P.R.; SHARMA G.K. Premenstrual Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acesso em: 10 set 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560698/>

- HASSANZADEH KHANMIRI, H., SHAHROOZ, R., HASSANZADEH, S., & NAJAFI, G. The protective effect of crocin on ovary mast cells, blood vessels and ovary, serum biochemical changes following busulfan-induced oxidative stress in mice. *Cell and Tissue Journal*, [S.L.], v.11, n.1, p.13–24, 2020.
- HENROTIN, Yves; PRIEM, Fabian; MOBASHERI, Ali. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis. *Springerplus*, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 47-56, 2013.
- HOFMEISTER, SABRINA D.; BODDEN, SETH MD. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *American Family Physician*. [S.L.], v. 94, n. 3, p. 236-240, 2016.
- HSIAO, AN-FANG; LIEN, YI-CHIEH; TZENG, I-SHIANG; LIU, CHIEN-TING; CHOU, SHENG-HSUN; HORNG, YI-SHIUNG. The efficacy of high- and low-dose curcumin in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies In Medicine*, [S.L.], v. 63, p. 102 - 775, 2021.
- JHA N.S., MISHRA S., JHA S.K., SUROLIA A. Antioxidant Activity and Electrochemical Elucidation of the Enigmatic Redox Behavior of Curcumin and Its Structurally Modified Analogues. *Electrochim. Acta*. [S.L.], v.151, 574–583, 2015.
- JAFARI, F.; AMANI, R.; TARRAHI, M.J. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Trace Element Research*, [S.L.], v. 194, n. 1, p. 89-95, 2019 / 2020.
- JOHNSON, S.R. Premenstrual Syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, and Beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstetrics & Gynecology*, [S.L.], v. 104, n. 4, p. 845-859, 2004.
- JOSHI, PRIYANKA; JOSHI, SUSHIL; SEMWAL, DEEPAK KUMAR; VERMA, KANIKA; DWIVEDI, JAYA; SHARMA, SWAPNIL. Role of curcumin in ameliorating hypertension and associated conditions: a mechanistic insight. *Molecular And Cellular Biochemistry*, [S.L.], v. 477, n. 10, p. 2359-2385, 2022.
- JUDAKI, A.; RAHMANI, A.; FEIZI, J.; ASADOLLAHI, K.; AHMADI, M.R.H. Curcumin in combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis-associated helicobacter pylori infection. *Arquivos de Gastroenterologia*, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 177-182, 2017.
- KHANMOHAMMADI, F., SHAHROOZ, R., AHMADI, A., & RAZI, M. Possible protective effects of crocin on destructive side effects of cyclophosphamide in mice ovarian tissue: Evaluation of histomorphometrical and biochemical changes. *Veterinary Research Forum*, [S.L.], v.12, p.217–222, 2021.

- KHAYAT, SAMIRA; FANAEI, HAMED; KHEIRKHAH, MASOOMEH; MOGHADAM, ZAHRA BEHBOODI; KASAEIAN, AMIR; JAVADIMEHR, MANI. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies In Medicine*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 318-324, 2015.
- KOCAAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, [S.L.], v. 57, n. 13, p. 2889-2895, 2015.
- KÖHLER, C. A.; FREITAS, T. H.; MAES, M.; ANDRADE, N. Q. de; LIU, C. S.; FERNANDES, B. S.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VERONESE, N.; HERRMANN, N.. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, [S.L.], v. 135, n. 5, p. 373-387, 2017.
- KULKARNI, SK; A DHIR, An overview of curcumin in neurological disorders. *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, [S.L.], v. 72, n. 2, p. 149, 2010.
- Kunnumakkara, AB.; Harsha, C.; Banik, K.; Vikkurthi, R.; Sailo, BL.; Bordoloi, D.; Aggarwal, BB. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, [S.L.], v.15, n.9, p.705–733, 2019
- LANZA DI SCALEA, T.; PEARLSTEIN, T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Medical Clinics of North America*, [S.L.], v. 103, n. 4, p. 613–628, 2019.
- LU B, PANG PT, WOO NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat. Rev. Neurosci*, [S.L.], v. 6, p. 603–614, 2005.
- Maiti, K.; Mukherjee, K.; Gantait, A.; Saha, BP.; Mukherjee, P.K. Curcumin-phospholipid complex: Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. *Int J Pharm.* [S.S], v.330, n.1-2, p. 155-63, 2007.
- MAULINA, T.; DIANA, H.; CAHYANTO, A.; AMALIYA, A.. The efficacy of curcumin in managing acute inflammation pain on the post-surgical removal of impacted third molars patients: a randomised controlled trial. *Journal Of Oral Rehabilitation*, [S.L.], v. 45, n. 9, p. 677-683, 2018.
- MARCZYLO, Timothy H.; VERSCHOYLE, Richard D.; COOKE, Darren N.; MORAZZONI, Paolo; STEWARD, William P.; GESCHER, Andreas J. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 171-177, 2006.
- MATIAS, J.N.; ACHETE, G.; CAMPANARI, G. S. dos S.; GUIGUER, E. L.; ARAÐJO, A.C.; BUGLIO, D. S.; BARBALHO, S.M. A systematic review of the antidepressant effects of curcumin: beyond monoamines theory. *Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v. 55, n. 5, p. 451-462, 2021.

- MOKHTARI, M.; RAZZAGHI, R.; MOMEN-HERAVI, M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 2099-2107, 2020.
- MENON V.P., SUDHEER A.R. The molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. Springer; Berlin, Germany. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Curcumin, [S.L.], v.595, p. 105–125, 2007.
- Miller A, Vo H, Huo L, Roca C, Schmidt PJ, Rubinow DR. Estrogen receptor alpha (ESR-1) associations with psychological traits in women with PMDD and controls. *J Psychiatr Res*, v.44, n.12, p.788-94, 2010
- MOU, ZONG YANG; HYDE, THOMAS M.; LIPSKA, BARBARA K.; MARTINOWICH, KERI; WEI, PETER; ONG, CHIEW-JEN; HUNTER, LINDSAY A.; PALAGUACHI, GLADYS I.; MORGUN, EVA; TENG, RUJIA. Human Obesity Associated with an Intronic SNP in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Locus. *Cell Reports*, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1073-1080, 2015.
- MOKHTARI, M.; RAZZAGHI, R.; MOMEN-HERAVI, M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 2099-2107, 2020.
- MOLINA, PATRICIA E. *Fisiologia endócrina*. 4. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- MURPHY, C. J., TANG, H., VAN KIRK, E. A., SHEN, Y., & MURDOCH, W. J. Reproductive effects of a pegylated curcumin. *Reproductive Toxicology*, [S.L.], v. 34, n.1, p. 120–124, 2012.
- NAJMABADI, S.; SCHLIEP, K.C.; SIMONSEN, S.E.; PORUCZNIK, C.A.; EGGER, M.J.; STANFORD, J.B. Menstrual bleeding, cycle length, and follicular and luteal phase lengths in women without known subfertility: A pooled analysis of three cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol*. [S.L.], v.34, n.3, p.318-327, 2020.
- O'BRIEN, P.M.; BÄCKSTRÖM, T.; BROWN, C.; DENNERSTEIN, L.; ENDICOTT, J.; EPPERSON, C.N.; ERIKSSON, E.; FREEMAN, E.; HALBREICH, U.; ISMAIL, K.M.; PANAY, N.; PEARLSTEIN, T.; RAPKIN, A.; REID, R.; SCHMIDT, P.; STEINER, M.; STUDD, J.; YONKERS, K. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. [S.L.], v.14, n.1, p.13-21, 2011.
- PANAHI, Yunes; RAHIMNIA, Ali-Reza; SHARAFI, Mojtaba; ALISHIRI, Gholamhossein; SABURI, Amin; SAHEBKAR, Amirhossein. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 28, n. 11, p. 1625-1631, 22 maio 2014.
- Prasad D.; Wollenhaupt-Aguiar B.; Kidd K.N.; De Azevedo Cardoso, T.; Frey, B.N. Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*, [S.L.], v.30, n.12, p. 1693-1707, 2021.
- PENG, Y.; AO, M.; DONG, B.; JIANG, Y.; YU, L.; CHEN, Z.; HU, C.; XU, R. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: status, limitations and countermeasures. *Drug Design, Development And Therapy*, [S.L.], v. 15, p. 4503-4525, nov. 2021.
- PUDER, J.J.; BLUM, C. A.; MUELLER, B.; GEYTER, Ch.; DYE, L.; KELLER, U. Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *European Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 58-64, 2006.
- RAMAHOLIMIHASO, T.; BOUAZZAOUI, F.; KALADJIAN, A. Curcumin in Depression: Potential Mechanisms of Action and Current Evidence. A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, [S.L.], v.11, p.572-533, 2020.
- REZENDE, A.P.R.; ALVARENGA, F.R.; FRANKEN, M.R.D.L.; DA COSTA, J.S.D.; PATUSSI, M.P.; PANIZ, V.M.V. Prevalence of Premenstrual Syndrome and Associated Factors Among Academics of a University in Midwest Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, [S.L.], v. 44, p. 133-141, 2022.
- ROOMRUANGWONG, C.; MATSUMOTO, A. K.; MICHELIN, A. P.; SEMEÃO, L. DE O.; PEDRÃO, J. V. DE L.; MOREIRA, E. G.; SIRIVICHAYAKUL, S.; CARVALHO, A.; BARBOSA, D. S.; MAES, M. The role of immune and oxidative pathways in menstrual cycle associated depressive, physio-somatic, breast and anxiety symptoms: modulation by sex hormones. *Journal Of Psychosomatic Research*, [S.L.], v. 135, p. 110158, 2020.
- RUBY, A.J.; KUTTAN, G.; BABU, K. Dinesh; RAJASEKHARAN, K.N.; KUTTAN, R.. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Letters*, [S.L.], v. 94, n. 1, p. 79-83, 1995.
- RUBY J, KUTTAN G, BABU KD, RAJASHEKHARAN KN, KUTTAN R. Antitumor and oxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*, [S.L.], v.94, p. 79–83, 1995.
- SAHEBKAR, AMIRHOSSEIN; HENROTIN, YVES. Analgesic Efficacy and Safety of Curcuminoids in Clinical Practice: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Medicine*, [S.L.], v.17, n.6, p. 1192-1202, 2015.
- SCHULE C.; NOTHDURFTER, C.; RUPPRECHT, R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol*, [S.L.], v. 113, p. 79–87, 2014.
- SEDIGHIYAN M, JAFARI E, ATHAR SS, YEKANINEJAD MS, ALVANDI E, ABDOLAHI M, DJALALI M. The Effects of Nano-curcumin Supplementation on Leptin and Adiponectin in Migraine Patients: A Double-blind Clinical Trial Study from Gene Expression to Clinical Symptoms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, [S.L.], v. 23, n.5, p.711-720, 2023.

- SHEP, DHANESHWAR; KHANWELKAR, CHITRA; GADE, PRAKASHCHANDRA; KARAD, SATYANAND. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 203-214, 11 abr. 2019.
- SHOBA, Guido; JOY, David; JOSEPH, Thangam; MAJEED, M.; RAJENDRAN, R.; SRINIVAS, P. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*, [S.L.], v. 64, n. 04, p. 353-356, 1998.
- SHOJAEI-ZARGHANI, S.; MOLANI-GOL, R.; RAFRAF, M. Curcumin and Polycystic Ovary Syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 2105-2118, 2022.
- SULTANA A.; RAHMAN, K.; HEYAT, MD.B.B.; SUMBUL, A.F.; MUAAD, A.Y. Role of Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Changes in Premenstrual Psychosomatic Behavioral Symptoms with Anti-Inflammatory, Antioxidant Herbs, and Nutritional Supplements. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [S.L.], v. 2022, p. 1-29, 2022.
- TIWARI, V.; CHOPRA, K. Attenuation of oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis by curcumin prevents cognitive deficits in rats postnatally exposed to ethanol. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 224, n. 4, p.519–535, 2012.
- Tiyaboonchai, W.; Tungpradit, W.; Plianbangchang, P. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm.* [S.L.], v.337, n.1-2, p.299-306, 2007.
- TOFFOLETTO, S.; LANZENBERGER, R.; GINGNELL, M.; SUNDSTRÖM-POROMAA, I.; COMASCO, E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, [S.L.], v. 50, p. 28-52, dez. 2014.
- VALLÉE, A.; LECARPENTIER, Y. Curcumin and Endometriosis. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 2440, 31 mar. 2020.
- VASEGH, M., KOOHPEYMA, F., KARGAR JAHROMI, H., BATHAEE, S. H., SABERI, R., AZHDARI, S., & FARZAM, M. Investigating effects of hydroalcoholic extract of saffron on sex hormones in female rats undergoing chemotherapy with cyclophosphamide, *Comparative Clinical Pathology*, [S.L.], v. 24, p. 399–402, 2015.
- VON WOLFF M.; THALER CJ.; STROWITZKI T.; BROOME J.; STOLZ, W.; TABIBZADEH, S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion, *Mol Hum Reprod*, [S.L.], v. 6, p. 627-634, 2000.
- WANDER K.; BRINDLE E.; O'CONNOR KA. C-reactive protein across the menstrual cycle, *Am J Phys Anthropol*, [S.L.], v. 136, p. 138-146, 2008.

- WANG, Zhen; REN, Weihua; ZHAO, Fucheng; HAN, Yanru; LIU, Caili; JIA, Kui. Curcumin amends Ca²⁺ dysregulation in microglia by suppressing the activation of P2X7 receptor, *Molecular And Cellular Biochemistry*, [S.L.], v. 465, n. 1-2, p. 65-73, 2020.
- WHITCOMB B.W.; LYNCH KE.; MUMFORD S.L.; BERTONE-JOHNSON E.R.; WACTAWSKI-WENDE J.; SCHISTERMAN E.F. Temporal variability of cytokines across the menstrual cycle in healthy, reproductive age women, *Fertil Steril*, [S.L.], v. 101, p. 1383-1391, 2014
- WHITE CM, PASUPULETI V, ROMAN YM, LI Y, HERNANDEZ AV. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Pharmacol Res.*, [S.L.], v. 146, p. 104280, 2019.
- YANAGI K.; MAKINODA S.; FUJII R.; MIYAZAKI S.; FUJITA S.; TOMIZAWA H.; YOSHIDA K.; IURA T.; TAKEGAMI T.; NOJIMA T. Cyclic changes of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mRNA in the human follicle during the normal menstrual cycle and immunolocalization of G-CSF protein, *Hum Reprod.*, [S.L.], v. 17, p. 3046-3052, 2002.
- YANG, M.; AKBAR, U.; MOHAN, C. Curcumin in Autoimmune and Rheumatic Diseases. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 1004, 2019.
- YANG, T.; NIE, Z.; SHU, H.; KUANG, Y.; CHEN, X.; CHENG, J.; YU, S.; LIU, H. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression, *Frontiers In Cellular Neuroscience*, [S.L.], v. 14, p. 70-82, 15 abr. 2020.
- ZANJANI, T. M.; AMELI, H.; LABIBI, F.; SEDAGHAT, K.; SABETKASAEI, M. The Attenuation of Pain Behavior and Serum COX-2 Concentration by Curcumin in a Rat Model of Neuropathic Pain. *The Korean Journal Of Pain*, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 246-252, 31 jul. 2014.

CAPÍTULO IX

PROPRIEDADES NEUROPROTETORAS DA BACOPA MONNIERI: UMA REVISÃO DE LITERATURA

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF BACOPA MONNIERI: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-9

Catarina Russo Gomes¹
Carolina Diógenes Cerveira¹
Yuri Borges Morais^{2,3}
Gislei Frota Aragão³

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus.

² Docente do Centro Universitário Christus – Unichristus.

³ Instituto Superior de Ciências Biomédicas – ISCB. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

A *Bacopa monnieri*, também conhecida popularmente como Brahmi, é uma planta tradicional indiana que cresce em pântanos e áreas úmidas. Há séculos, é utilizada na medicina Ayurvédica devido suas diversas propriedades benéficas, incluindo efeitos antidepressivos, estimulantes tonificantes neurais e potencializadores da memória. Na tradição Ayurvédica, a *Bacopa* é valorizada e conhecida por promover clareza mental, melhorar a cognição e ter efeito ansiolítico. Recentemente, a medicina ocidental tem se voltado para o estudo de ervas e plantas da cultura oriental, na busca por terapias alternativas eficazes e seguras para diversas condições de saúde. Nesse contexto, os extratos da *Bacopa monnieri* têm ganhado destaque. Esses extratos, derivados das folhas e do caule da planta, são ricos em bacosídeos, compostos que possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Estudos recentes revelam que a *Bacopa monnieri* pode oferecer benefícios significativos no tratamento de condições neurológicas e emocionais. Em estudos experimentais, ela tem se mostrado eficaz em condições como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, transtorno depressivo, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do espectro autista. Seus extratos ajudam a proteger os neurônios contra o estresse oxidativo e a inflamação, que podem levar a danos neuronais e declínio cognitivo. Além disso, a *Bacopa monnieri* atua modulando neurotransmissores como

serotonina, dopamina e noradrenalina, promovendo efeitos ansiolíticos e antidepressivos. A *Bacopa monnieri* se apresenta como uma alternativa terapêutica promissora, oferecendo uma nova possibilidade de contribuição para com o tratamento de distúrbios neurológicos e emocionais no campo das terapias naturais.

Palavras chave: *Bacopa monnieri*. Neuroproteção. Doenças Neurodegenerativas.

ABSTRACT

Bacopa monnieri, also popularly known as Brahmi, is a traditional Indian plant that grows in marshes and wetlands. It has been used in Ayurvedic medicine for centuries due to its many beneficial properties, including antidepressant effects, neural toning stimulants and memory enhancers. In the Ayurvedic tradition, *Bacopa* is valued and known for promoting mental clarity, improving cognition and having anxiolytic effects. Recently, Western medicine has turned to the study of herbs and plants from Eastern cultures, in the search for effective and safe alternative therapies for various health conditions. In this context, extracts of *Bacopa monnieri* have gained prominence. These extracts, derived from the leaves and stem of the plant, are rich in bacosides, compounds that have antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective properties. Recent studies reveal that *Bacopa monnieri* may offer significant benefits in the treatment of neurological and emotional conditions. In experimental studies, it has been

shown to be effective in conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depressive disorder, generalized anxiety disorder, and autism spectrum disorder. Its extracts help protect neurons against oxidative stress and inflammation, which can lead to neuronal damage and cognitive decline. In addition, *Bacopa monnieri* acts by modulating neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and norepinephrine, promoting anxiolytic and

antidepressant effects. *Bacopa monnieri* presents itself as a promising therapeutic alternative, offering a new possibility of contributing to the treatment of neurological and emotional disorders in the field of natural therapies.

Keywords: *Bacopa monnieri*. Neuroprotection. Neurodegenerative Diseases.

1. INTRODUÇÃO

A *Bacopa monnieri* é amplamente utilizada na medicina Ayurvédica. É reconhecida por suas propriedades como tonificadora neural e intensificadora da memória, sendo valorizada há mais de 1400 anos por seu impacto positivo na saúde cognitiva e mental (Aguiar *et al.*, 2013). Com a atenção do Ocidente se voltando para explorar os conhecimentos da medicina oriental, apesar de os estudos sobre a *Bacopa monnieri* serem recentes, os resultados obtidos até agora são bastante promissores como terapias adjuntas para diversas condições de saúde (Banerjee *et al.*, 2021).

Embora ainda em estágio inicial, as pesquisas sugerem que a administração crônica moderada de *Bacopa*, conforme praticada na tradição Ayurvédica, possa preservar e nutrir os neurônios, em vez de causar danos (Brimson *et al.*, 2021). Estudos revelam que a *Bacopa monnieri* possui uma série de atividades benéficas com pouco ou nenhum efeito deletério para o usuário (Fatima *et al.*, 2022). Ela demonstra modulação na neurotransmissão e no fluxo sanguíneo cerebral, além de regular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Suas principais propriedades incluem atividade antioxidante, neuroproteção e ação anti-inflamatória (Khurshid *et al.*, 2017).

A *Bacopa monnieri* atua por meio de diversos mecanismos de ação, entre os identificados estão o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Aguiar *et al.*, 2013). Ela também inibe a ação da acetilcolinesterase, ativa a colina acetiltransferase e favorece a redução de depósitos de β -amilóide, podendo ter potencial de reduzir a perda cognitiva em pacientes com a doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Abdul *et al.*, 2019). Além disso, proporciona aumento da síntese e liberação de serotonina, conferindo um potencial antidepressivo e ansiolítico, dado que a serotonina desempenha um papel fundamental na regulação do humor e do bem-estar mental. Outros neurotransmissores, como a dopamina e noradrenalina, também sofrem

influência da *Bacopa monnieri* e sua regulação pode contribuir com o tratamento da ansiedade e depressão (Vinod *et al.*, 2022).

Os principais fitoconstituintes ativos da *Bacopa monnieri* incluem bacosídeos, jujubogeninas, bacosaponinas, alcaloides e triterpenos, com destaque especial para o bacosídeo A, que é notável por possuir propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, protegendo os neurônios contra danos oxidativos e deterioração cognitiva relacionada à idade, e também atua como um agente anti-apoptótico (Khurshid *et al.*, 2017).

Diversas pesquisas em modelos animais de doença de Alzheimer, doença de Parkinson e transtorno do espectro autista, por exemplo, foram feitas nos últimos anos e vem demonstrando resultados satisfatórios no tratamento e melhora dos sintomas dessas condições utilizando a *Bacopa monnieri* individualmente ou associada a outros medicamentos. Estudos em humanos também ocorreram em menor escala, demonstrando resultados positivos com pouco ou nenhum efeito adverso ao uso (Abhishek *et al.*, 2022).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão acerca das propriedades medicinais dos extratos de *Bacopa monnieri*, além de evidenciar os avanços de seu uso no tratamento de condições neurológicas.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão literária abrangente realizada no período de fevereiro a março de 2024 por meio de pesquisas efetuadas nas bases de dados PubMed e MedLine (*National Library of Medicine*), com o objetivo de explorar e consolidar evidências disponíveis e relevantes sobre as propriedades neuroprotetoras da *Bacopa monnieri*. Para busca e seleção de artigos, foram utilizados os descritores: "Bacopa monnieri", "neuroprotection" e "properties" de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram estudos do tipo revisão bibliográfica, revisão sistemática e ensaios clínicos publicados entre 2009 a 2024, de forma integral e na língua inglesa, que abordaram o tema das propriedades da *Bacopa monnieri*, incluindo seus benefícios, suas propriedades químicas e seus componentes bioativos no resumo. Os estudos que possuíam em seus objetivos associação com o tema em questão foram selecionados, e materiais com baixo fator de impacto foram excluídos. Dos 26 artigos selecionados, nove foram excluídos por não atenderem especificamente aos critérios de inclusão. No entanto, 15 artigos foram usados como base para a escrita e análise do presente estudo.

3. RESULTADOS

A doença de Alzheimer é uma condição neurológica progressiva e irreversível, caracterizada por sintomas como desorientação, manifestações físicas, mudanças de comportamento, perda cognitiva e demência. Entre as possíveis causas da patogênese dessa doença a acumulação de peptídeos beta-amiloides é amplamente considerada e estudada (Banerjee *et al.*, 2021).

Em modelos animais induzidos à doença de Alzheimer, os extratos de *Bacopa monnieri* demonstraram potencial de supressão de depósitos beta-amilóide no cérebro, além de melhora significativa na capacidade de aquisição, retenção e recuperação da memória (Abdul *et al.*, 2019).

Foi relatado que em experimentos utilizando extratos alcoólicos de *Bacopa monnieri*, como o bacosídeo-A, houve uma melhora significativa no tempo de latência de escape no teste do labirinto de água de Morris, um importante indicador de função cognitiva (Aguiar *et al.*, 2013). Outro fator conhecido e relevante na patogênese da doença de Alzheimer é a neurodegeneração associada ao oxidativo, causando produção de radicais superóxidos devido a lesões neuronais (Basheer *et al.*, 2022).

Também em modelos animais induzidos ao Alzheimer, foi observado o aumento do marcador de peroxidação lipídica (LPO) em diversas regiões cerebrais. A *Bacopa monnieri* foi capaz de inibir a LPO em áreas como hipocampo, córtex pré-frontal e áreas estriadas no cérebro dos roedores (Fatima *et al.*, 2022). Também foi detectado que a redução da densidade neuronal foi diminuída e que existe um mecanismo de inibição da enzima acetilcolinesterase, o que favorece a permanência da acetilcolina na fenda sináptica (Simpson, Pase, Stough, 2015).

Além disso, o tratamento com bacosídeos foi capaz de mitigar a degeneração colinérgica associada à idade em ratos mais velhos (Banerjee *et al.*, 2021). Em um ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo realizado em idosos, foi demonstrado os efeitos positivos da *Bacopa monnieri* em múltiplos aspectos cognitivos (Calabrese *et al.*, 2008). Os participantes que receberam *Bacopa monnieri* obtiveram melhora na memória de recuperação atrasada e nos tempos de reação da tarefa de Stroop ao longo do estudo, enquanto os participantes que receberam o placebo não possuíram evolução significativa em ambos (Chaudhari *et al.*, 2017).

Os indivíduos tratados com a *Bacopa monnieri* também apresentaram uma diminuição nos níveis relatados de depressão e nos escores combinados de ansiedade de estado, com os participantes que usaram o placebo aumentando em ambos ou não referindo diferença (Brimson *et al.*, 2021). Estudos clínicos em humanos mostraram que o tratamento oral com *Bacopa monnieri* foi capaz de melhorar a memória tanto em crianças como em adultos (Shalini, Neelakanta, Sriranjini, 2021). Suas propriedades de potencialização da memória são justificadas pelo aumento gerado do metabolismo de 5-hidroxitriptamina (5HT), transporte e ativação do receptor de 5-HT-3A durante o aprendizado dependente do hipocampo (Vinod *et al.*, 2022).

A doença de Parkinson é caracterizada pela degeneração progressiva de células nervosas da substância negra do mesencéfalo, gerando queda nos níveis de dopamina e causando os sintomas da doença, como tremores. A patogênese conhecida da doença é caracterizada pela agregação proteica, principalmente de alfa-sinucleína, na região (Banerjee *et al.*, 2021).

Em estudos realizados em modelo animal nematóide, os extratos de *Bacopa monnieri* demonstraram reduzir a agregação de alfa-sinucleína e diminuir a neurodegeneração dopaminérgica, restaurando a matéria lipídica (Banerjee *et al.*, 2021). Outro estudo feito em roedores evidenciou a neuroproteção dos neurônios dopaminérgicos da substância negra contra a doença de Parkinson induzida pela neurotoxina 1-metil-1-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (MPTP) modulando os efeitos do estresse oxidativo e da apoptose (Santos *et al.*, 2023).

O transtorno do espectro autista é um distúrbio no neurodesenvolvimento caracterizado por comprometimento da interação social, comunicação verbal e não verbal e comportamentos restritos e repetitivos, o que prejudica o aprendizado e a socialização do indivíduo (Khurshid *et al.*, 2017). Ainda não há consenso sobre as causas desse transtorno ou um tratamento específico que possa prevenir ou reduzir a severidade em pessoas acometidas (Abhishek *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em modelo animal de autismo induzido por ácido valpróico evidenciou que os extratos de *Bacopa monnieri* possuem capacidade de melhorar déficits sociais, comportamentos repetitivos e dificuldades de aprendizado e memória na dose de 80 mg/kg. Efeitos antioxidantes significativos, como elevação do GSH, SOD e catalase e redução dos níveis de MDA, e propriedades anti-inflamatórias, diminuindo IL-1 β , IL-6, TNF- α ,

contribuíram com a redução de espécies reativas de oxigênio, que diminui o estresse oxidativo no organismo, melhorando a cognição e a aprendizagem (Abhishek *et al.*, 2022).

Estudos *in vitro* foram capazes de demonstrar o efeito vasodilatador cerebral específico da *Bacopa monnieri*, com sua administração isolada resultando em dilatação máxima da artéria basilar (Kaushik *et al.*, 2009). Esse efeito foi significativamente reduzido quando o inibidor de síntese de óxido nítrico foi administrado em conjunto, o que indica que a *Bacopa monnieri* tem ação vasodilatadora que é mediada por óxido nítrico (Fatima *et al.*, 2022).

Estudos aptos a demonstrar os efeitos colaterais do uso crônico de *Bacopa monnieri* ainda são escassos, porém os efeitos mais comuns encontrados até agora são náuseas e hiper mobilidade intestinal, o que poderia ser explicado pela sua ação colinérgica. Entretanto, a maioria dos estudos foi feito em modelo animal, logo, estudos em humanos mais extensos são necessários para confirmar a segurança do uso crônico e prolongado de *Bacopa monnieri* (Vinod *et al.*, 2022).

4. CONCLUSÃO

A análise abrangente das evidências sobre a *Bacopa monnieri* revela um potencial notável para o tratamento de diversas condições neurológicas. A *Bacopa monnieri* tem demonstrado um efeito promissor em modelos animais e em alguns estudos clínicos, oferecendo expectativas positivas para agregar novas abordagens terapêuticas.

No contexto da doença de Alzheimer, a *Bacopa monnieri* mostrou uma capacidade significativa para suprimir depósitos beta-amiloides no cérebro, possuindo impactos positivos em testes indicadores de função cognitiva. A melhoria na memória de recuperação atrasada e a redução dos níveis de depressão indicam que, em conjunto com os benefícios cognitivos, existe um impacto positivo na saúde e no bem-estar emocional. No caso da doença de Parkinson, foi observado redução da neurodegeneração dopaminérgica em modelos animais por danos induzidos por neurotoxinas, além do restabelecimento da matéria lipídica.

No transtorno do espectro autista, os extratos de *Bacopa monnieri* mostraram potencial em aliviar os déficits sociais e comportamentos típicos em modelos animais. Os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios contribuem para a melhora da cognição e da aprendizagem. Esses resultados são promissores e sinalizam que a *Bacopa monnieri* pode oferecer uma abordagem positiva no manejo do autismo.

O uso crônico e prolongado de *Bacopa monnieri* em humanos ainda carece de uma avaliação mais abrangente para estabelecimento direto de suas consequências de uso a longo prazo. Portanto, enquanto os resultados atuais são encorajadores, é essencial realizar estudos clínicos amplos para validar sua segurança e eficácia em longo prazo. Pesquisas mais extensivas e bem controladas são necessárias para confirmar os benefícios terapêuticos da *Bacopa monnieri* determinar seu papel definitivo no manejo dessas condições neurológicas complexas.

REFERÊNCIAS

- ABDUL, Manap *et al.* Bacopa monnieri, a neuroprotective lead in Alzheimer disease: A review on its properties, mechanisms of action, and preclinical and clinical studies. **Drug Target Insights**, [S. l.], p. 1-16, 31 ago. 2019.
- ABHISHEK, Mishra *et al.* Neuroprotective effect of the standardised extract of Bacopa monnieri (BacoMind) in valproic acid model of autism spectrum disorder in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], p. 1-8, 15 jul. 2022.
- AGUIAR, Sebastian *et al.* Neuropharmacological review of the nootropic herb Bacopa monnieri. **Rejuvenation Research**, [S. l.], p. 1-19, 16 set. 2013.
- BANERJEE, S. *et al.* Bacosides from Bacopa monnieri extract: An overview of the effects on neurological disorders. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 10, p. 5668-79, 12 jul. 2021.
- BASHEER, A. *et al.* Use of Bacopa monnieri in the treatment of dementia due to Alzheimer disease: Systematic review of randomized controlled trials. **Interactive Journal of Medical Research**, v. 11, n. 2, p. e38542, 1 ago. 2022.
- BRIMSON, James *et al.* The effectiveness of Bacopa monnieri (Linn.) Wettst. as a nootropic, neuroprotective, or antidepressant supplement: Analysis of the available clinical data. **Scientific Reports**, [S. l.], p. 1-14, 11 jan. 2021.
- CALABRESE, Carlo *et al.* Effects of a standardized Bacopa monnieri extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, [S. l.], p. 1-11, 14 jul. 2008.
- CHAUDHARI, Kaustubh *et al.* Neurocognitive effect of nootropic drug Brahmi (Bacopa monnieri) in Alzheimer's disease. **Annals of Neuroscience**, [S. l.], p. 1-13, 12 maio 2017.
- FATIMA, Urooj *et al.* Pharmacological attributes of Bacopa monnieri extract: Current updates and clinical manifestation. **Frontiers in Nutrition**, [S. l.], p. 1-18, 18 ago. 2022.
- KAUSHIK, D. *et al.* Anticonvulsant activity of Bacopa monnieri in rodents. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 4, p. 643-9, dez. 2009.

- KHURSHID, F. *et al.* Effect of herb-drug interactions of *Bacopa monnieri* Linn. (Brahmi) formulation on the pharmacokinetics of amitriptyline in rats. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 4, 2017.
- SANTOS, A. F. D. *et al.* *Bacopa monnieri* in patients with Parkinson's disease: A pilot study. **Journal of Medicinal Food**, v. 26, n. 2, p. 114-9, 1 fev. 2023.
- SIMPSON, T.; PASE, M.; STOUGH, C. *Bacopa monnieri* as an antioxidant therapy to reduce oxidative stress in the aging brain. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1-9, 2015.
- SHALINI, V. T.; NEELAKANTA, S. J.; SRIRANJINI, J. S. Neuroprotection with *Bacopa monnieri* – A review of experimental evidence. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 3, p. 2653-68, mar. 2021.
- VINOD, A. *et al.* *Bacopa monnieri* for disorders affecting brain: Current perspectives. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 22, 19 jan. 2022.

CAPÍTULO X

EFICÁCIA DO *SAW PALMETTO* NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGÊNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA

EFFICACY OF *SAW PALMETTO* IN THE TREATMENT OF ANDROGENETIC ALOPECIA: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-10

Yuri Carvalho Santos¹

Marcos Freitas Pereira²

Igor de Codes Soares³

João Marcos Rodrigues da Silva⁴

André Nogueira Cardeal dos Santos⁵

¹ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Graduando do curso de Nutrição. Universidade de Fortaleza – UNIFOR

⁴ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

RESUMO

A alopecia androgênica é uma condição prevalente que afeta muitos homens e mulheres em algum momento de suas vidas. Embora terapias amplamente aprovadas pela *US Food and Drug Administration*, como minoxidil e finasterida, sejam comuns, elas não são eficazes para todos e podem causar efeitos adversos que dificultam a adesão ao tratamento. Nesse contexto, o *Saw Palmetto* surge como uma abordagem não farmacológica promissora para o tratamento da alopecia androgênica. Esse estudo visa revisar a literatura científica para comparar a eficácia do *Saw palmetto* no tratamento da alopecia androgênica. A revisão narrativa foi baseada em artigos científicos originais de ensaios clínicos com pacientes a partir de 18 anos de ambos os sexos, publicados na íntegra e disponibilizados gratuitamente em periódicos internacionais indexados na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) entre 2019 e 2024. A pesquisa utilizará os descritores booleanos: [*Saw palmetto*] or [*Serenoa repens*] and [*Androgenetic alopecia*]. Com isso, observou-se que o uso de *Saw Palmetto* pode ser uma alternativa viável ao tratamento farmacológico para alopecia androgênica, porém são necessários mais estudos com amostras maiores e acompanhamento prolongado para confirmar os resultados.

Palavras-chave: *Saw Palmetto*. Alopecia androgênica. Fitoterapia.

ABSTRACT

Androgenetic alopecia is a prevalent condition that affects many men and women at some point in their lives. Although therapies widely approved by the *US Food and Drug Administration*, such as minoxidil and finasteride, are common, they are not effective for everyone and may cause adverse effects that hinder treatment adherence. In this context, *Saw Palmetto* emerges as a promising non-pharmacological approach to the treatment of androgenetic alopecia. This study aims to review the scientific literature to compare the effectiveness of *Saw Palmetto* in treating androgenetic alopecia. The narrative review was based on original scientific articles from clinical trials with patients aged 18 years or older of both sexes, fully published and freely available in international journals indexed in the *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) database between 2019 and 2024. The research will use the Boolean descriptors: [*Saw Palmetto*] or [*Serenoa repens*] and [*Androgenetic alopecia*]. As a result, it was observed that the use of *Saw Palmetto* may be a viable alternative to pharmacological treatment for androgenetic alopecia; however, more studies with larger samples and longer follow-up are needed to confirm the findings.

Keywords: *Saw Palmetto*. Androgenetic Alopecia. Phytotherapy.

1. INTRODUÇÃO

A alopecia androgênica (AGA) é a forma mais comum de perda de cabelo. Em homens, caracteriza-se por uma linha capilar frontal recuada, enquanto em mulheres ocorre um afinamento difuso dos fios, geralmente com a preservação da linha capilar frontal (Nestor *et al.*, 2021). A suscetibilidade à AGA é amplamente influenciada por fatores hereditários, que respondem por cerca de 80% da predisposição para a calvície. Assim, essa condição segue um padrão poligênico, com níveis de expressão variados, o que explica a diversidade de fenótipos clínicos e as variações iniciais observadas nos indivíduos afetados (Ntshingila *et al.*, 2023).

A alopecia androgênica é uma das principais causas de perda de cabelo, afetando 40% das mulheres em idade reprodutiva e pós-menopáusicas, além de impactar de 30% a 50% dos homens até os 50 anos. Destaca-se também que esse quadro pode gerar um impacto psicológico negativo, reduzindo a autoestima e a confiança das pessoas afetadas (Ufomadu, 2024).

A história clínica e o exame físico são essenciais para o diagnóstico da alopecia androgênica, que é avaliada por meio da escala de Hamilton-Norwood nos homens, enquanto nas mulheres utiliza-se a escala de Ludwig. Além disso, em alguns casos, pode ser necessário realizar exames bioquímicos, especialmente em indivíduos que apresentam acne grave, irregularidades menstruais, alterações na menarca e menopausa, infertilidade ou sinais de virilização. Nesses casos, são avaliados níveis de DHEA, testosterona, capacidade total de ligação do ferro, transferrina, T3, T4 e TSH (Baraka *et al.*, 2024).

Na alopecia androgênica, os folículos capilares passam menos tempo na fase anágena, fase de crescimento, resultando na produção de hastas capilares vellus, que são curtas e finas. Os hormônios andrógenos promovem a transformação gradual dos fios terminais em fios intermédios e vellus, causando o enfraquecimento e a queda de cabelo típicos da AGA. Esse processo fisiopatológico está associado a níveis elevados de di-hidrotestosterona (DHT), hormônio que estimula características masculinas, e da enzima 5-alfa-redutase tipo II, responsável pela conversão de testosterona em DHT nos folículos, ambos frequentes em indivíduos com AGA (Devjani *et al.*, 2023).

A escolha do tratamento para a alopecia androgênica considera vários fatores, como eficácia, praticabilidade, riscos e custos. Embora haja uma demanda significativa, apenas dois medicamentos são aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para tratar a AGA:

minoxidil e finasterida. Ambos são eficazes no controle da condição com uso diário a longo prazo, mas são custosos, exigem tratamento contínuo e podem causar efeitos colaterais (Lolli *et al.*, 2017).

Nesse contexto, as propriedades antiandrogênicas do Saw Palmetto (*Serenoa repens*), com um mecanismo de ação semelhante ao da finasterida ao inibir a enzima 5-alfa-redutase, aliadas ao seu perfil de efeitos colaterais mínimos e baixo potencial de interações medicamentosas, contribuem para seu uso como tratamento complementar para a alopecia (Evron *et al.*, 2020). Destaca-se também que o Saw Palmetto tem outras utilizações, como o tratamento da hiperplasia benigna da próstata (BPH), o fortalecimento e a construção dos tecidos, e a ação diurética, que melhora o fluxo urinário (Dhariwala; Ravikumar, 2019).

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão na literatura científica a fim de comparar a eficácia do Saw Palmetto no tratamento da alopecia androgênica, especialmente em relação aos efeitos adversos dos tratamentos farmacológicos convencionais.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa e retrospectiva, com característica descritiva. Para a construção da pergunta norteadora, foi utilizado a estratégia PICO, definindo-se: P (população) - "Indivíduos diagnosticados com alopecia androgênica"; I (intervenção) - "Tratamento com Saw Palmetto"; C (comparação) - "Placebo ou outro tratamento para alopecia androgênica"; O (desfecho) - "Redução da queda de cabelo e melhora na densidade capilar". Assim, a pergunta norteadora da pesquisa foi: "Em indivíduos diagnosticados com alopecia androgênica, a intervenção com Saw Palmetto é mais eficaz do que outros tratamentos na redução da queda de cabelo e na melhora da densidade capilar?".

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos científicos originais, com ensaios clínicos randomizados ou não, que envolvam pacientes de 18 anos ou mais, independentemente de gênero ou etnia, publicados na íntegra e disponibilizados de forma gratuita, entre 2019 e 2024, e indexados nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Foram excluídos estudos que não atendiam aos objetivos da pesquisa, bem como artigos de revisão, monografias, dissertações e teses.

Para a busca de dados e a identificação de palavras-chave, foram utilizados os descritores disponíveis no *Medical Subject Headings* (MeSH) e nos Descritores em Ciências da

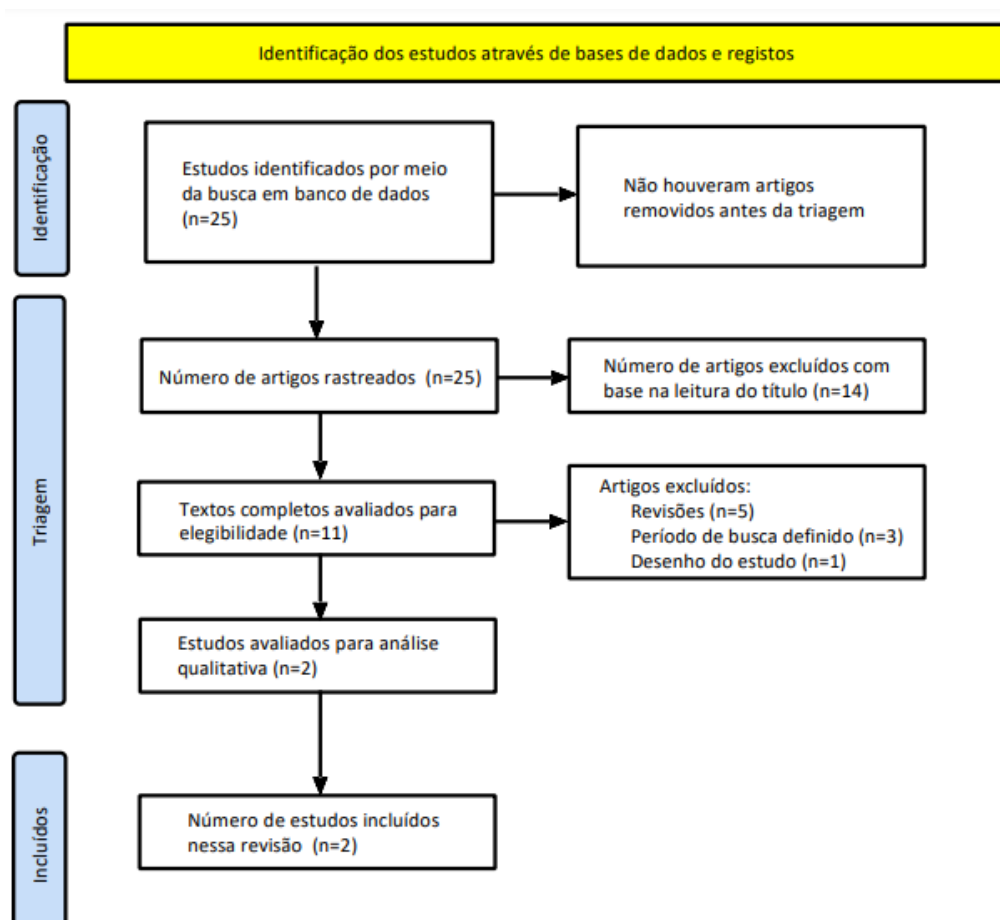
Saúde (DeCS). Assim, os termos de busca empregados foram: "Saw palmetto" OR "Serenoa repens" AND "Androgenetic alopecia".

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. ARTIGOS SELECIONADOS

A busca inicial resultou em 25 trabalhos. Após a avaliação dos títulos desses artigos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 2 estudos relevantes para a pesquisa, conforme ilustrado no fluxograma adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos (com base no Flowchart PRISMA)



Fonte: Autoria própria.

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os dois estudos selecionados são ensaios clínicos randomizados com indivíduos diagnosticados com alopecia androgênica. O primeiro estudo utilizou um extrato de Saw Palmetto contendo 2-3% de β -sitosterol e $\geq 85\%$ de ácidos graxos totais (VISPO™), no qual os participantes receberam 400 mg de cápsulas orais ou uma loção tópica com 20% de VISPO diariamente por 16 semanas. O segundo estudo comparou o uso tópico de Procapil com

terapia de plasma rico em plaquetas (PRP) versus uma combinação tópica de Redensyl, Saw palmetto e Biotina (RSB) com PRP no tratamento da alopecia androgênica. Ambos os grupos realizaram quatro sessões de PRP com intervalos de três semanas entre elas, e aplicaram diariamente 1 mL da solução tópica (Procapil ou RSB). Os resultados mostraram redução significativa da queda de cabelo e aumento da densidade capilar, sem efeitos adversos graves (tabela 1).

Tabela 1: Principais aspectos identificados nos estudos selecionados

Autor	Metodologia	Conclusão
Tr <i>et al.</i> , 2023	Foram incluídos 54 pacientes do sexo masculino com alopecia AGA, divididos aleatoriamente em dois grupos (A e B) por meio de randomização em blocos gerada por computador. O Grupo A recebeu tratamento com Procapil tópico e PRP, enquanto o Grupo B foi tratado com RSB tópico e PRP. Ambos os grupos realizaram quatro sessões de PRP com intervalos de três semanas entre elas, aplicando diariamente 1 mL da solução tópica (Procapil ou RSB). O acompanhamento dos pacientes foi feito na terceira e na sexta semanas após o início do tratamento. As avaliações incluíram fotografias padronizadas do couro cabeludo, realizadas no início e durante as sessões de PRP, a Classificação Norwood-Hamilton e a Escala Visual Analógica (EVA) para medir a satisfação dos pacientes.	A combinação de PRP com Redensyl, Saw palmetto e Biotina é mais eficaz do que a combinação de PRP com Procapil no tratamento da alopecia. O PRP é amplamente utilizado na restauração capilar, e a associação dessas terapias não apenas estimula o crescimento do cabelo regulando o ciclo capilar, mas também inibe a queda progressiva.
Sudeep <i>et al.</i> , 2023	O estudo foi realizado com 80 indivíduos saudáveis, homens e mulheres, entre 18 e 50 anos, com AGA leve a moderada. Os participantes foram divididos em quatro grupos: ingestão oral do produto (VISPO™), aplicação tópica do produto e dois grupos placebo correspondentes. O desfecho primário foi a avaliação da queda de cabelo, medida por testes de pente e de tração capilar. Os desfechos secundários incluíram a densidade e espessura do cabelo, a relação anágena/telógena (fases de crescimento capilar), avaliadas por fototricograma, e fotografias da condição do couro cabeludo. Também foram medidos os níveis séricos de DHT.	O tratamento com extrato de Saw palmetto, tanto na forma oral quanto tópica, mostrou-se eficaz na redução da queda de cabelo e no estímulo ao crescimento capilar em pacientes com alopecia androgênica. A administração oral destacou-se por reduzir de maneira mais significativa os níveis de DHT, hormônio diretamente associado à queda de cabelo. Além disso, o tratamento foi considerado seguro, sem a ocorrência de efeitos adversos graves.

Fonte: Autoria própria.

3.3. LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Nesse contexto, o estudo de Sudeep et al. (2023) investigou o uso de formulações orais e tópicas de óleo de Saw Palmetto padronizado em pacientes com AGA, obtendo resultados positivos. No entanto, a curta duração do tratamento, limitada a 16 semanas, constitui uma limitação importante a ser ponderada. Também destaca-se que, embora nenhum efeito adverso tenha sido registrado durante o estudo, o tamanho reduzido da amostra e a ausência de comparações com medicamentos padrão para eficácia também são pontos críticos a serem considerados.

Em relação ao estudo conduzido por Tr et al. (2023), apesar da notável melhora na densidade capilar dos participantes, as principais limitações foram o pequeno tamanho da amostra e a ausência de tricoscopia na avaliação do crescimento capilar antes e após o tratamento. Além disso, o estudo utilizou extrato de Saw palmetto como ingrediente em formulações que continham outros compostos ativos, dificultando a determinação da contribuição específica do extrato para a melhora do quadro.

3.4. PROPRIEDADES DO SAW PALMETTO NA REDUÇÃO DA QUEDA CAPILAR

As propriedades do Saw palmetto no combate à queda capilar devem-se ao seu extrato, que contém fitosteróis e flavonoides. Esses compostos exercem ação antiandrogênica de duas maneiras: diretamente, ao atuar nos receptores citoplasmáticos de DHT e androstenediol, e indiretamente, por meio da inibição da 5 α -redutase, tipos I e II (Zgonc Škulj et al., 2020).

Vale destacar também que, além de possuir efeitos antiandrogênicos, o Saw palmetto possui propriedades anti-inflamatórias que podem reduzir a apoptose dos queratinócitos nos folículos capilares (Chittur; Parr; Marcovici, 2011). Esses benefícios favorecem o crescimento do cabelo ao diminuir a inflamação e o estresse oxidativo ao redor dos folículos, fatores que também contribuem para a queda de cabelo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas informações apresentadas, pode-se inferir que o uso do Saw Palmetto é uma alternativa viável ao tratamento farmacológico para a alopecia androgênica. No entanto, apesar dos resultados promissores, ainda existem lacunas que precisam ser abordadas. O número de estudos disponíveis é limitado, e mais ensaios clínicos randomizados

com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais longos são necessários para confirmar esses achados. Além disso, é importante investigar a eficácia do Saw Palmetto em diferentes formas de administração (oral e tópica) e sua combinação com outros tratamentos, a fim de determinar a melhor abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS

- BARAKA, B. B. H. *et al.* Androgenetic Alopecia: update on Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, p. 286–292, 30 mar. 2024.
- CHITTUR, S.; PARR, B.; MARCOVICI, G. Inhibition of Inflammatory Gene Expression in Keratinocytes Using a Composition Containing Carnitine, Thiocitic Acid and Saw Palmetto Extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, n. 1, p. 985345, jan. 2011.
- DEVJANI, S. *et al.* Androgenetic Alopecia: Therapy Update. **Drugs**, v. 83, n. 8, p. 701–715, jun. 2023.
- DHARIWALA, M. Y.; RAVIKUMAR, P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 966–975, ago. 2019.
- EVRON, E. *et al.* Natural hair supplement: friend or foe? Saw palmetto, a systematic review in alopecia. **Skin appendage disorders**, v. 6, n. 6, p. 329–337, 2020.
- LOLLI, F. *et al.* Androgenetic alopecia: a review. **Endocrine**, v. 57, n. 1, p. 9–17, jul. 2017.
- NESTOR, M. S. *et al.* Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 12, p. 3759–3781, dez. 2021.
- NTSHINGILA, S. *et al.* Androgenetic alopecia: An update. **JAAD International**, v. 13, p. 150–158, dez. 2023.
- PAVITHRA, T. R. *et al.* A comparative study of topical procapil with platelet-rich plasma therapy versus topical redensyl, saw palmetto, and biotin with platelet-rich plasma therapy in the treatment of androgenetic alopecia. **Cureus**, v. 15, n. 5, 2023.
- SUDEEP, H. V. *et al.* Oral and Topical Administration of a Standardized Saw Palmetto Oil Reduces Hair Fall and Improves the Hair Growth in Androgenetic Alopecia Subjects – A 16-Week Randomized, Placebo-Controlled Study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 16, p. 3251–3266, nov. 2023.
- ZGONC ŠKULJ, A. *et al.* Herbal preparations for the treatment of hair loss. **Archives of Dermatological Research**, v. 312, n. 6, p. 395–406, ago. 2020.

CAPÍTULO XI

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DO *SYZYGIUM CUMINI* (JAMELÃO): UMA REVISÃO NARRATIVA

EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF *SYZYGIUM CUMINI*: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-11

Igor de Codes Soares¹

Marcos Freitas Pereira²

Yuri Carvalho Santos³

João Marcos Rodrigues da Silva⁴

André Nogueira Cardeal dos Santos⁵

Danielle Carvalho Fonseca Falanga⁶

¹ Graduando do curso de Nutrição. Universidade de Fortaleza – UNIFOR

² Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁶ Pós-doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais – UECE

RESUMO

Este capítulo destaca a avaliação das propriedades anti-inflamatórias do *Syzygium cumini* (jamelão) através de uma revisão narrativa, utilizando estudos com modelos experimentais para identificar compostos bioativos com potencial terapêutico. Dentre os parâmetros de maior relevância, incluem-se a redução de marcadores inflamatórios e o controle do estresse oxidativo, sendo determinantes para a escolha de extratos promissores. Alguns dos modelos utilizados abrangem a indução de edema de pata, inflamação por formalina e glutamato, além da avaliação de compostos como flavonoides e polifenóis que apresentam ação antioxidante e anti-inflamatória. A presença de substâncias como delphinidina-3-glicosídeo e peonidina-3,5-diglicosídeo reforça o potencial da planta no desenvolvimento de novos tratamentos. Na atual conjuntura das pesquisas voltadas para terapias naturais, o *Syzygium cumini* desponta como uma alternativa promissora, proporcionando resultados positivos na modulação da resposta inflamatória e redução do estresse oxidativo.

Palavras-chave: *Syzygium cumini*. Anti-inflamatório. Antioxidante. Inflamação.

ABSTRACT

This chapter highlights the evaluation of the anti-inflammatory properties of *Syzygium cumini* through a narrative review, using experimental models to identify bioactive compounds with therapeutic potential. Key parameters include the reduction of inflammatory markers and the control of oxidative stress, which are crucial in selecting promising extracts. Some of the experimental models employed involve paw edema induction, inflammation triggered by formalin and glutamate, as well as the assessment of compounds like flavonoids and polyphenols that exhibit antioxidant and anti-inflammatory activity. The presence of substances such as delphinidin-3-glucoside and peonidin-3,5-diglycoside reinforces the plant's potential for developing new treatments. In the current context of research focused on natural therapies, *Syzygium cumini* emerges as a promising alternative, showing positive results in modulating the inflammatory response and reducing oxidative stress.

Keywords: *Syzygium cumini*. Anti-inflammatory. Antioxidant. Inflammation.



1. INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é caracterizado por uma sequência de eventos que inclui a ativação de células endoteliais, aumento da permeabilidade vascular e migração de leucócitos para o local da inflamação. Sob condições normais, a barreira endotelial é mantida por estruturas extracelulares, como o glicocálice e as junções intercelulares, que regulam a permeabilidade vascular e ajudam a preservar a homeostase tecidual. Durante a inflamação, mediadores induzem a fosforilação de proteínas-chave, promovendo o aumento da permeabilidade e levando a passagem de leucócitos e proteínas plasmáticas para os tecidos, um processo fundamental para o combate à infecção. No entanto, quando esse processo é exacerbado ou prolongado, como em condições de inflamação sistêmica, a disfunção da barreira endotelial resulta em edema generalizado, hipotensão e disfunção, o que gera um estado inflamatório patológico (Hellenthal *et al.*, 2022; Wautier & Wautier, 2022).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os glicocorticoides são amplamente utilizados para tratar processos inflamatórios. Os AINEs, como aspirina, ibuprofeno e celecoxibe, atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), essencial para a síntese de prostaglandinas, que são mediadores chave da inflamação. O desenvolvimento de inibidores seletivos de COX-2, visou reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais, mantendo a eficácia anti-inflamatória (Hanke *et al.*, 2016). No entanto, o uso prolongado desses inibidores foi associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, como o aumento do risco relativo de eventos trombóticos (Bresalier *et al.*, 2005).

Por outro lado, os glicocorticóides, como cortisona e dexametasona, exercem seus efeitos anti-inflamatórios por mecanismos genômicos e não genômicos. Eles ativam o receptor de glicocorticoide, que regula a transcrição gênica para suprimir mediadores pró-inflamatórios, como o NF- κ B, ou promover proteínas anti-inflamatórias, como a Anexina A1. Apesar de serem eficazes, o uso prolongado de glicocorticoides é limitado devido a efeitos colaterais como osteoporose, diabetes e supressão imunológica (Sinniah *et al.*, 2021).

Como alternativas aos tratamentos convencionais para inflamação, que incluem AINEs e glicocorticoides, uma abordagem crescente envolve o uso de compostos naturais derivados de plantas com potencial anti-inflamatório. Diversos estudos têm mostrado que extratos de plantas, como os de *Garcinia mangostana* e *Withania somnifera*, demonstram a capacidade de modular vias inflamatórias, além de oferecerem menor risco de efeitos adversos em

comparação com os anti-inflamatórios convencionais (Maione *et al.*, 2015). Além disso, compostos como isoflavonas e flavonoides presentes em plantas têm sido investigados pela sua capacidade de interferir nos mecanismos de inflamação, como a inibição da produção de prostaglandinas e citocinas inflamatórias, posicionando-se como agentes terapêuticos para o tratamento de condições inflamatórias crônicas (Nunes *et al.*, 2020). Dentre essas plantas, destaca-se o Jamelão (*Syzygium cumini*), que tem sido utilizado na medicina tradicional em diversos países para tratar condições inflamatórias. Estudos demonstram que o Jamelão contém compostos bioativos, como flavonoides e polifenóis, que apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias hipoglicêmicas (Rizvi *et al.*, 2022). Esse trabalho teve como objetivo revisar a literatura, que verificasse a utilização do *Syzygium cumini* como tratamento de modelos experimentais, em que houve processo inflamatório induzido.

2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa. A busca pelos artigos foi realizada na base de dados MEDLINE. Foram utilizados descritores seguindo as recomendações dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), incluindo os termos: "inflammation" AND "antioxidant" AND "anti-inflammatory" AND "*Syzygium cumini*".

Seguiu-se a estratégia do método PICO (Pacientes, Intervenção, Comparação, Resultados), que orientou a construção da pergunta de pesquisa e norteou a seleção dos estudos para a revisão de literatura.

Tabela 1: Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Modelo animais com condições inflamatórias ou estresse oxidativo.
Intervenção	Uso de derivados de <i>Syzygium cumini</i> (independente da dose)
Controle	Placebo, ou anti-inflamatório, ou ausência de tratamento.
Desfecho	Redução de marcadores inflamatórios ou de sinais da inflamação

Fonte: Autoria própria.

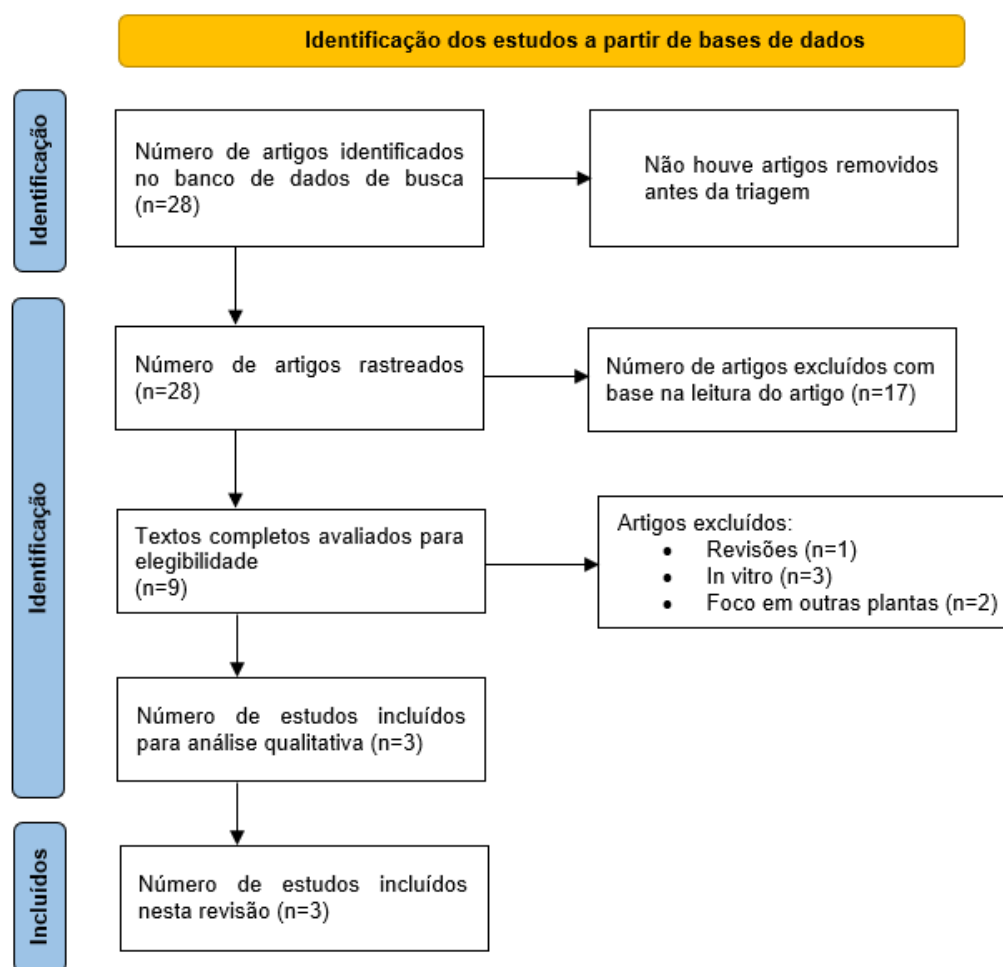
Para realizar a seleção e elegibilidade dos artigos foram adotados os critérios de inclusão: artigos que estavam adequados ao objetivo do estudo, seguindo os critérios da pergunta PICO, publicados entre 2019 e 2024, em língua inglesa e com texto completo. Foram excluídas revisões, teses e dissertações também foram excluídas do processo de seleção.

3. RESULTADOS

3.1. ARTIGOS SELECIONADOS

A busca inicial resultou em 28 trabalhos. Os títulos destes artigos foram avaliados aplicando os critérios de inclusão e exclusão e foram eleitos 3 trabalhos relevantes para a pesquisa, conforme pode ser visto no fluxograma, adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (com base no Flowchart PRISMA)



Fonte: Autoria própria.

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

Dos três artigos selecionados, todos utilizaram modelos animais para avaliar as propriedades anti-inflamatórias dos extratos de *Syzygium cumini*. Dois estudos (Qamar *et al.*, 2021; Qamar *et al.*, 2022) investigaram os efeitos dos extratos do fruto da planta, enquanto o estudo de Ahmed *et al.* (2019) focou nas folhas da mesma espécie. Os modelos inflamatórios induzidos incluíam edema de pata, granuloma e modelos de inflamação por formalina e glutamato. Os resultados gerais indicam que os extratos da planta possuem um elevado

potencial bioativo, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sugerindo sua relevância para o desenvolvimento de novos medicamentos (Tabela 2).

Tabela 2: Principais características encontradas nos estudos selecionados

Autor	Metodologia	Conclusão
Qamar et al., 2021	Utilizou modelos in vivo para avaliar a atividade anti-inflamatória do <i>Syzygium cumini</i> . Ratos Wistar foram divididos em oito grupos de 05 animais: (1) grupo controle recebendo solução salina; (2) grupo tratado com indometacina 10mg/kg; (3) grupo intervenção extratos de <i>Syzygium cumini</i> (100 mg/kg e 200 mg/kg) em diferentes solventes. Foram realizados três modelos para avaliar a atividade anti-inflamatória: Modelo de edema de pata induzido por carragenina; modelo de edema de pata induzido por formaldeído; modelo de edema de pata induzido por prostaglandina E ₂ (PGE ₂).	Os resultados mostram que os extratos do fruto de <i>S. cumini</i> são uma fonte rica de compostos bioativos, que merecem uma investigação mais aprofundada como potenciais candidatos para o desenvolvimento de medicamentos anti-inflamatórios.
Qamar et al., 2022	Utilizou modelos in vivo para avaliar a atividade anti-inflamatória de <i>Syzygium cumini</i> . Camundongos foram tratados com extratos de <i>S. cumini</i> (50% e 100% metanólico) em doses de 200 mg/kg. A atividade anti-inflamatória foi testada utilizando modelos de inflamação induzida por formalina e glutamato, com administração oral dos extratos.	Os extratos do fruto de <i>S. cumini</i> são uma fonte abundante de compostos bioativos e devem ser considerados para potencializar atividades biológicas.
Ahmed et al., 2019	Utilizou-se o método de edema de pata induzido por carragenina para avaliar a atividade anti-inflamatória do extrato de folhas de <i>Syzygium cumini</i> . Coelhos foram divididos em cinco grupos experimentais (n = 6), e três grupos receberam o extrato vegetal nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/kg de peso corporal. Os grupos controle receberam ibuprofeno (100 mg/kg) e indometacina (50 mg/kg) como medicamentos.	Os resultados indicam que o extrato metanólico das folhas de <i>S. cumini</i> possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

4. DISCUSSÃO

4.1. POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO DE SYZYGIUM CUMINI

Diversos estudos têm demonstrado o forte potencial anti-inflamatório de *Syzygium cumini*. De acordo com Qamar et al. (2021), o extrato metanólico da fruta apresentou significativa atividade anti-inflamatória in vitro e in vivo, com inibição de até 72% do edema de pata induzido por formaldeído em camundongos. A análise por HPLC também revelou a presença de compostos bioativos, como delphinidina-3-glicosídeo e peonidina-3,5-

diglicosídeo, responsáveis pelos efeitos observados (Qamar *et al.*, 2021). Similarmente outro estudo destacou que o extrato de *Syzygium cumini* exibiu propriedades anti-inflamatórias dependentes da dose, sendo eficaz em modelos de edema de pata induzido por carragenina em ratos, sugerindo seu uso terapêutico para inflamações agudas (Ahmed *et al.*, 2019). Além disso, o extrato metanólico a 100% (SCME) de *Syzygium cumini* demonstrou uma atividade anti-inflamatória significativa em modelos de inflamação induzida por formalina e glutamato em camundongos. A inibição observada foi dependente da dose, com inibição máxima de 67% a 200 mg/kg. eA análise por HPLC identificou vários compostos bioativos, como delphinidina-3-glicosídeo, peonidina-3,5-diglicosídeo, scopoletina e rosmanol, que provavelmente são responsáveis por ssas propriedades anti-inflamatórias (Qamar *et al.*, 2022).

O potencial anti-inflamatório de *Syzygium cumini* está fortemente associado à presença de compostos bioativos, como os polifenóis. Estudos demonstraram que substâncias como ácido gálico, ácido elágico, miricetina e ácido ferúlico, encontrados nos extratos da planta, desempenham papéis cruciais na modulação da resposta inflamatória. Esses compostos inibem a produção de mediadores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) e o óxido nítrico (NO), além de atuarem na regulação da expressão de enzimas inflamatórias, como a iNOS e COX-2. A ação desses polifenóis também inclui a inibição da via de sinalização do NF- κ B e da fosforilação de proteínas da via MAPK, como ERK, JNK e p38, que são cruciais na amplificação da resposta inflamatória. Portanto, os polifenóis presentes em *Syzygium cumini* desempenham um papel central nos seus efeitos anti-inflamatórios (Syama *et al.*, 2018).

4.2. POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE SYZYGIUM CUMINI

Diversos estudos têm demonstrado o forte potencial antioxidante de *Syzygium cumini*. O extrato metanólico das folhas de *S. cumini* apresentou alta atividade antioxidante, comprovada pelo ensaio DPPH, com um IC-50 de 133 μ g/ml, semelhante ao ácido ascórbico (122.4 μ g/ml), sugerindo que seus compostos fenólicos e flavonoides desempenham um papel essencial na eliminação de radicais livres (Ahmed *et al.*, 2019). Não apenas o extrato metanólico apresentou efeitos antioxidantes, mas também os extratos da fruta. Foram identificados compostos como ácido gálico, catequina e miricetina, que são conhecidos por sua capacidade de neutralizar radicais livres e proteger contra o estresse oxidativo (Qamar *et al.*, 2021). Além disso os extratos de *S. cumini* contêm altos níveis de antocianinas e

flavonoides, como delphinidina-3-glicosídeo e peonidina-3,5-diglucosídeo, que contribuem significativamente para suas propriedades antioxidantes e para a proteção contra danos celulares causados por radicais livres (Qamar *et al.*, 2022). Esses estudos destacam que os compostos bioativos presentes em *S. cumini* são promissores agentes antioxidantes, com potenciais aplicações terapêuticas em doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

Acredita-se que o jamelão (*Syzygium cumini*) exerce seu efeito antioxidante devido à presença de compostos fenólicos e flavonoides em suas sementes e folhas. De acordo com os estudos, os extratos de sementes de *Syzygium cumini* protegem contra o estresse oxidativo ao reduzir a peroxidação lipídica e aumentar os níveis de glutathione (GSH) e a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST) (Arun *et al.*, 2011). Além disso, foi demonstrado que o extrato de folhas de *Syzygium cumini* contém compostos como galato de epicatequina, ácido clorogênico, ácido gálico, quercetina e rutina, que contribuem para a proteção celular ao melhorar a viabilidade celular e modular o sistema imune, prevenindo danos causados por radicais livres (De Bona *et al.*, 2015). Esses compostos parecem atuar de forma sinérgica, o que potencializa o efeito antioxidante e citoprotetor da planta.

4.2. OUTRAS PROPRIEDADES BENÉFICAS

Além de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias documentadas, o *Syzygium cumini* possui outras propriedades importantes. Os extratos ricos em polifenóis das folhas mostraram efeitos significativos na redução da glicose sanguínea e no aumento da sensibilidade à insulina, além de melhorar os níveis de glicogênio e insulina em modelos animais de diabetes (Ajiboye *et al.*, 2018). Além disso, o efeito hepatoprotetor foi demonstrado em experimentos que envolveram modelos animais, onde o extrato de folhas do *Syzygium cumini* protegeu o fígado contra lesões induzidas por etanol. Esse efeito está associado à inibição da adenosina desaminase e à redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- α , juntamente com o aumento de IL-10, uma citocina anti-inflamatória (Cargnelutti *et al.*, 2015). O jamelão também se destaca por seu potencial cardioprotetor. Em um estudo recente, foi demonstrado que o extrato metanólico das sementes de *Syzygium cumini* protege as células cardíacas contra o estresse oxidativo induzido por altos níveis de glicose, comum em pacientes diabéticos. O extrato não apenas reduziu a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), como também preservou a

integridade mitocondrial e preveniu o aumento do conteúdo de colágeno nas células cardíacas expostas à glicose. Esses efeitos sugerem um potencial uso do *Syzygium cumini* na prevenção e tratamento da cardiomiopatia diabética (Atale *et al.*, 2013).

4.3. DIREÇÕES FUTURAS

Esta revisão destacou os benefícios antioxidantes e anti-inflamatórios do *Syzygium cumini* (jamelão), no entanto, os estudos revisados são poucos e utilizaram modelos animais, o que limita a extrapolação dos resultados para seres humanos. Mais estudos experimentais e ensaios clínicos em larga escala são necessários para confirmar a eficácia dos extratos de SC em populações humanas, especialmente com relação à sua aplicação terapêutica em condições inflamatórias. Outra limitação importante é a falta de padronização nas metodologias de extração e nos compostos testados. Variações nos solventes utilizados e nas concentrações de extrato podem influenciar os resultados, dificultando comparações diretas. Ademais, poucos estudos investigaram os mecanismos moleculares pelos quais os compostos bioativos do *Syzygium cumini* exercem seus efeitos terapêuticos.

Em relação às direções futuras, pesquisas adicionais devem se concentrar em explorar o potencial sinérgico dos compostos bioativos do *Syzygium cumini* com outros agentes terapêuticos. Além disso, estudos clínicos controlados são essenciais para validar os efeitos observados em modelos animais e determinar doses seguras e eficazes. A investigação sobre os efeitos a longo prazo do consumo regular de extratos de *Syzygium cumini* também é necessária, especialmente para avaliar possíveis efeitos colaterais e interações com outros medicamentos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Syzygium cumini* (jamelão) é uma planta com uma ampla gama de propriedades terapêuticas que vão além de seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, como seu potencial antidiabético, hepatoprotetor e cardioprotetor. Os estudos revisados indicam que os extratos da planta possuem compostos bioativos capazes de modular importantes vias inflamatórias e oxidativas, sugerindo seu potencial para o desenvolvimento de novos tratamentos para condições crônicas relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação.

REFERÊNCIAS

AHMED, Rashid *et al.* Phenolic contents-based assessment of therapeutic potential of *Syzygium cumini* leaves extract. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0221318, 2019.

- AJIBOYE, Basiru O. et al. Anti-hyperglycemic and anti-inflammatory activities of polyphenolic-rich extract of *Syzygium cumini* Linn leaves in alloxan-induced diabetic rats. **Journal of evidence-based integrative medicine**, v. 23, p. 2515690X18770630, 2018.
- ARUN, Renganathan et al. Role of *Syzygium cumini* seed extract in the chemoprevention of in vivo genomic damage and oxidative stress. **Journal of ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 329-333, 2011.
- ATALE, Neha et al. Cardioprotective role of *Syzygium cumini* against glucose-induced oxidative stress in H9C2 cardiac myocytes. **Cardiovascular toxicology**, v. 13, p. 278-289, 2013.
- BRESALIER, Robert S. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 11, p. 1092-1102, 2005.
- CARGNELUTTI, L. O. et al. *Syzygium cumini* leaf extract protects against ethanol-induced acute injury in rats by inhibiting adenosine deaminase activity and proinflammatory cytokine production. 2015.
- DE BONA, Karine Santos et al. Protective effect of gallic acid and *Syzygium cumini* extract against oxidative stress-induced cellular injury in human lymphocytes. **Drug and chemical toxicology**, v. 39, n. 3, p. 256-263, 2016.
- HANKE, Thomas et al. Small molecules with anti-inflammatory properties in clinical development. **Pharmacology & therapeutics**, v. 157, p. 163-187, 2016.
- HELLENTHAL, Katharina EM; BRABENEC, Laura; WAGNER, Nana-Maria. Regulation and dysregulation of endothelial permeability during systemic inflammation. **Cells**, v. 11, n. 12, p. 1935, 2022.
- MAIONE, Francesco et al. Medicinal plants with anti-inflammatory activities. **Natural product research**, v. 30, n. 12, p. 1343-1352, 2016.
- NUNES, Clara dos Reis et al. Plants as sources of anti-inflammatory agents. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3726, 2020.
- QAMAR, Muhammad et al. *Syzygium cumini* (L.), Skeels fruit extracts: In vitro and in vivo anti-inflammatory properties. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 271, p. 113805, 2021.
- QAMAR, Muhammad et al. *Syzygium cumini* (L.) Skeels extracts; in vivo anti-nociceptive, anti-inflammatory, acute and subacute toxicity assessment. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 287, p. 114919, 2022.
- RIZVI, Maryam Khalid et al. Astounding health benefits of jamun (*Syzygium cumini*) toward metabolic syndrome. **Molecules**, v. 27, n. 21, p. 7184, 2022.

SINNIAH, Ajantha; YAZID, Samia; FLOWER, Rod J. From NSAIDs to glucocorticoids and beyond. **Cells**, v. 10, n. 12, p. 3524, 2021.

SYAMA, H. P. et al. Syzygium cumini seed attenuates LPS induced inflammatory response in murine macrophage cell line RAW264. 7 through NF- κ B translocation. **Journal of Functional Foods**, v. 44, p. 218-226, 2018.

WAUTIER, Jean-Luc; WAUTIER, Marie-Paule. Vascular permeability in diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3645, 2022.

CAPÍTULO XII

OS EFEITOS BENÉFICOS DA *CAMELLIA SINENSIS* NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DA OBESIDADE

THE BENEFICIAL EFFECTS OF *CAMELLIA SINENSIS* ON BODY COMPOSITION AND INFLAMMATORY PARAMETERS OF OBESITY

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-12

João Marcos Rodrigues da Silva¹

Igor de Codes Soares²

Marcos Freitas Pereira³

Yuri Carvalho Santos⁴

André Nogueira Cardeal dos Santos⁵

Keciany Alves de Oliveira⁶

¹ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

² Graduando do curso de Nutrição. Universidade de Fortaleza – UNIFOR

³ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁶ Professora do Curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde pública global que tem crescido nas últimas décadas, aumentando o risco de doenças como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, apneia do sono, demência e alguns tipos de câncer. A *Camellia sinensis*, uma planta rica em catequinas e outros compostos bioativos, tem demonstrado potencial na redução do peso corporal. Este trabalho avaliou o efeito da *Camellia sinensis* na composição corporal e nos parâmetros inflamatórios em condições de sobrepeso ou obesidade. Os resultados demonstram que a *Camellia sinensis*, especialmente quando combinada com treinamento de resistência e uma dieta de baixa caloria, potencializa os efeitos do exercício físico na melhora da composição corporal e em marcadores inflamatórios em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Palavras-chave: *Camellia sinensis*. Chá verde. Chá matcha. Obesidade.

ABSTRACT

Obesity is a global public health problem that has been growing in recent decades, increasing the risk of diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, sleep apnea, dementia and some types of cancer. *Camellia sinensis*, a plant rich in catechins and other bioactive compounds, has shown potential in reducing body weight. This study evaluated the effect of *Camellia sinensis* on body composition and inflammatory parameters in overweight or obese individuals. The results demonstrate that *Camellia sinensis*, especially when combined with resistance training and a low-calorie diet, enhances the effects of physical exercise in improving body composition and inflammatory markers in overweight and obese individuals.

Keywords: *Camellia sinensis*. Green tea. Matcha tea. Obesity.



1. INTRODUÇÃO

A obesidade se tornou um grande problema de saúde pública global, sobretudo nas últimas cinco décadas, quando atingiu proporções pandêmicas, aumentando significativamente o risco de várias doenças e comorbidades associadas, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, osteoartrite, apneia do sono, demência e alguns tipos de câncer (Blüher, 2019). O tratamento das condições associadas à obesidade impõe uma carga significativa sobre os sistemas de saúde, uma vez que os indivíduos obesos apresentam um custo médio estimado em 30% superior ao daqueles com índice de massa corpóreas (IMC) normal (Lin e Li, 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2021), a prevalência de obesidade mundial triplicou desde 1975, atingindo 13% da população adulta em 2016, com mais de 1,9 bilhão de adultos acima do peso (IMC 25,0–29,9) e mais de 650 milhões obesos (Sayed *et al.*, 2023).

A fisiopatologia da obesidade é complexa e envolve uma interação de fatores genéticos, metabólicos, hormonais e ambientais que levam a um desbalanço energético crônico. Na obesidade, o tecido adiposo branco se torna disfuncional, promovendo um estado inflamatório crônico de baixo grau devido à infiltração de células imunológicas e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Wen *et al.*, 2022). As intervenções farmacológicas para o tratamento da obesidade têm evoluído significativamente nas últimas décadas, porém continuam a ter desafios consideráveis devido à complexidade no controle do peso corporal e à necessidade de tratamentos eficazes e seguros a longo prazo. (Müller *et al.*, 2021).

A *Camellia sinensis*, conhecida como chá verde, é uma planta da família Theaceae cultivada em regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo, sendo rica em compostos bioativos, especialmente polifenóis, com destaque para as catequinas Epigallocatequina-3-galato (EGCG), Epigallocatequina (EGC) e Epicatequina (EC), que representam cerca de 30% do peso seco das folhas (Sirotoikin e Kolesarova, 2021). Além das catequinas, a *Camellia sinensis* contém cafeína, teanina, teofilina, saponinas, e uma variedade de vitaminas e minerais que contribuem para suas propriedades farmacológicas (Prasanth *et al.*, 2019). Os benefícios dos compostos da *Camellia sinensis* incluem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, hipoglicemiantes, cardioprotetoras, neuroprotetoras e antimicrobianas (Zhao *et al.*, 2022).

As atividades terapêuticas da planta são amplamente atribuídas às catequinas, especialmente o EGCG, que tem demonstrado inibir o crescimento de células cancerígenas, melhorar o metabolismo da glicose, aumentar a lipólise e reduzir o risco de doenças cardiovasculares (Sirotokin e Kolesarova, 2021). Com base nestes achados, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da *Camellia sinensis* na composição corporal e nos parâmetros inflamatórios em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa. A busca pelos artigos científicos foi realizada na base de dados MEDLINE, onde foram utilizados descritores seguindo as recomendações dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Utilizou-se as palavras chave em inglês “*camellia sinensis*”, “green tea”, “obesity” e a técnica booleana “AND”.

O método PICO (Pacientes, Intervenção, Comparação, Resultados) foi utilizado para orientar a construção da pergunta de pesquisa e norteou a seleção dos estudos para a revisão de literatura.

Tabela 1 – Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Indivíduos (ou modelos animais) com condições de sobrepeso e/ou obesidade
Intervenção	Uso de derivados da <i>Camellia sinensis</i> (independente da dose)
Controle	Placebo, ou outro tratamento voltado a redução de peso, ou ausência de tratamento.
Desfecho	Melhora da composição corporal e parâmetros inflamatórios

Fonte: A autoria própria.

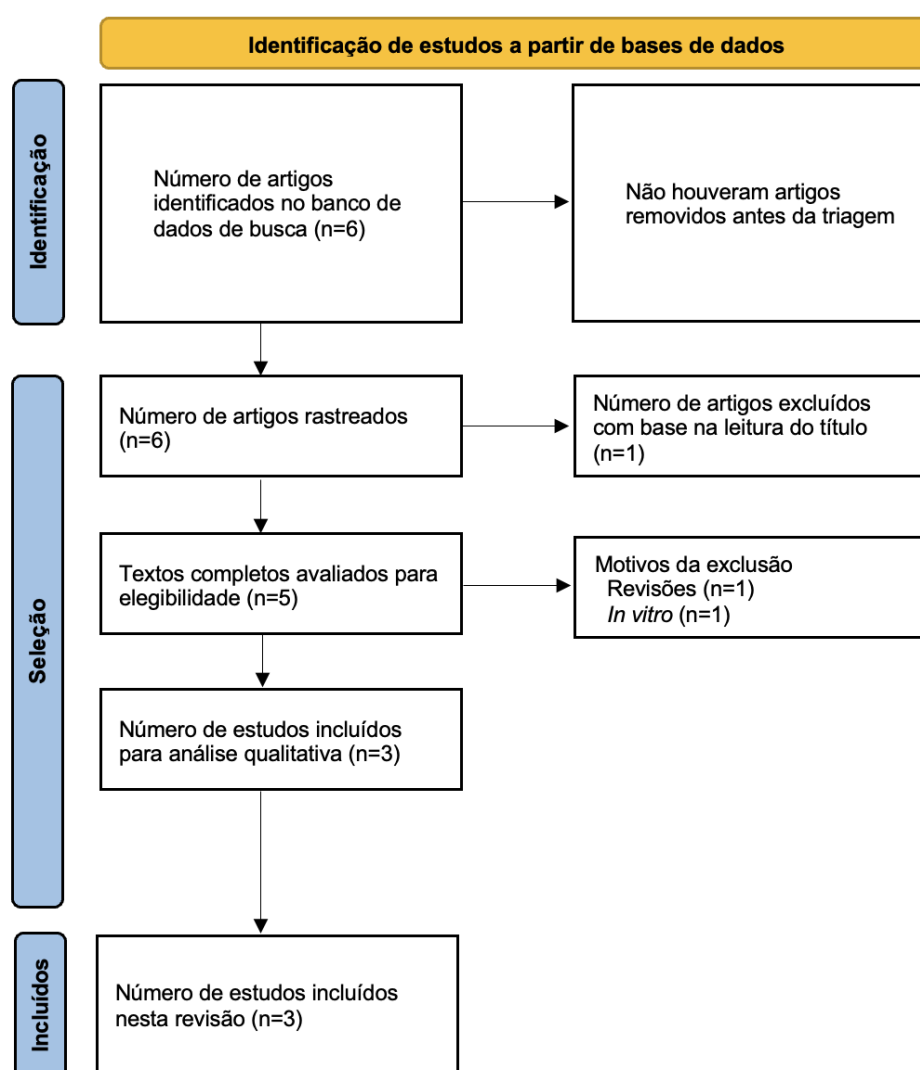
Para a seleção e elegibilidade dos artigos, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos alinhados ao objetivo do estudo, atendendo aos critérios da pergunta PICO, publicados entre 2019 e 2024, em inglês e com texto completo disponível. Para assegurar a relevância e a precisão na seleção, foram excluídos estudos que não correspondiam aos objetivos principais da revisão, além daqueles que não cumpriam os critérios da pergunta PICO. As revisões, teses e dissertações foram excluídas do processo de seleção.

3. RESULTADOS

3.1. ARTIGOS SELECIONADOS

A busca inicial com os descritores resultou em 6 trabalhos, dos quais os títulos foram avaliados, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, e foram escolhidos 3 trabalhos relevantes para a pesquisa, conforme pode ser visto no flow chart, adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (com base no *Flowchart* PRISMA)



Fonte: Autoria própria.

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

Todos os três artigos selecionados realizaram estudos em humanos e avaliaram os efeitos da *Camellia sinensis* na forma de diferentes tipos de chá, incluindo chá verde e matcha, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade (Tabela 2). O trabalho de Bagheri *et al.* (2020)

avaliou os efeitos do extrato de chá verde (500 mg/dia) combinado com treinamento de resistência em homens de 40 a 50 anos, enquanto uma dose maior de chá verde (300 mg por 2 vezes ao dia) foi utilizado como intervenção no trabalho de Rondanelli *et al.* (2022), que trabalhou com mulheres pós-menopáusicas com sobrepeso ou obesidade. Utilizando uma forma diferente de administrar a *Camellia sinensis*, o trabalho de El-Elimat *et al.* (2022) trouxe na sua metodologia o uso do chá matcha (2g/dia) em indivíduos (homens e mulheres) com sobrepeso e obesidade.

Tabela 2: Principais características encontradas nos estudos selecionados

Autor e Objetivo do estudo	Metodologia	Principais resultados
<p>Bagheri <i>et al.</i>, 2020</p> <p>Avaliar os efeitos da suplementação com extrato de chá verde combinada com treinamento de resistência em homens de meia-idade com sobrepeso.</p>	<p>O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os participantes foram divididos em três grupos: um grupo fez treinamento (três vezes por semana durante 8 semanas) com placebo, outro grupo recebeu o extrato de chá verde (500 mg/dia) e realizou o treinamento e o terceiro grupo recebeu somente o placebo.</p>	<p>A combinação de extrato de chá verde com treinamento de resistência diminuiu o peso corporal, o percentual de gordura corporal e a área de gordura visceral, além de reduzir os marcadores inflamatórios, (irisina e adiponectina) em homens com sobrepeso.</p>
<p>El-Elimat <i>et al.</i>, 2022</p> <p>Avaliar os efeitos do consumo de chá <i>matcha</i> juntamente a uma dieta hipocalórica em indivíduos com sobrepeso e obesidade.</p>	<p>O estudo foi prospectivo e não randomizado. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo que consumiu chá <i>matcha</i> (2 g/dia) associado a dieta de baixa caloria, e o outro grupo apenas com dieta de baixa caloria por 12 semanas.</p>	<p>O chá <i>matcha</i>, quando consumido diariamente associado a uma dieta de baixa induziu uma perda de peso significativa, com redução do IMC, circunferência da cintura e gordura corporal, além de diminuir os níveis de glicose, insulina e leptina e aumentar a citocina anti-inflamatória IL-10.</p>
<p>Rondanelli <i>et al.</i>, 2022</p> <p>Avaliar os efeitos de uma suplementação alimentar de 60 dias usando extrato de folhas de <i>Camellia sinensis</i> na disfunção do tecido adiposo em mulheres pós-menopáusicas sedentárias, com sobrepeso ou obesas grau I.</p>	<p>O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. As participantes foram divididas em dois grupos: um grupo recebeu suplementação de extrato de chá verde (300 mg/dia) durante 60 dias, enquanto o grupo controle recebeu placebo.</p>	<p>A suplementação com extrato de chá verde em mulheres pós-menopáusicas com sobrepeso ou obesidade reduziu significativamente o peso e a gordura corporal por meio da lipólise, aumento do gasto energético, redução dos marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, e diminuição da insulina e índice de HOMA.</p>

Nos três estudos avaliados, todos observaram algum grau de perda de peso nos participantes (Tabela 2). Em mulheres pós-menopáusicas com sobrepeso ou obesidade, o uso do extrato de chá verde formulado em fosfolípidios levou a uma redução significativa de 2,2 kg na massa de gordura ao longo de 60 dias, ao passo que o uso da *Camellia sinensis* sobre a forma de chá matcha combinado com uma dieta de baixa caloria registrou reduções notáveis no peso corporal, IMC e circunferência da cintura. A combinação do uso de chá verde com o exercício parece ter um efeito potencializador na perda de peso, bem como na gordura visceral.

O uso do chá verde resultou em uma redução significativa nos níveis de interleucina 6 (IL-6) e Proteína C-Reativa de alta sensibilidade, além de um aumento nas concentrações de adiponectina e irisina no grupo suplementado, bem como reduções no índice HOMA-IR e nos níveis de insulina, triglicérides e LDL, e aumento em HDL. O uso do chá matcha levou a uma redução significativa nos níveis de leptina, glicose em jejum e insulina, e aumento de IL-10.

4. DISCUSSÃO

4.1. POTENCIAL EFEITO DA CAMELLIA SINENSIS NA DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO

A planta *Camellia sinensis* possui em sua composição uma ampla gama de componentes bioativos, como as catequinas e, especialmente, o epigallocatequina-3-galato (EGCG), que demonstram propriedades anti-obesidade. Esses compostos atuam de várias maneiras benéficas no tecido adiposo, incluindo o aumento da termogênese no tecido adiposo marrom, a regulação de genes envolvidos na adipogênese, melhora da sensibilidade à insulina e a expressão de genes associados ao metabolismo lipídico (Brimson *et al.*, 2022). Estudos em modelos animais observaram que dietas suplementadas com o extrato de chá verde atuam modificando a expressão dos genes do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR-gama) e adiponectina, ambos envolvidos na regulação da adipogênese e sensibilidade à insulina (MOHAMMADPOUR *et al.*, 2020).

Além disso, a expressão de genes relacionados à lipogênese é reduzida após o tratamento com catequinas, sugerindo que as catequinas apresentam um efeito na inibição das vias de armazenamento de gordura, além de estimular as vias de oxidação de ácidos graxos (MOHAMMADPOUR *et al.*, 2020).

4.2. POTENCIAL EFEITO DA CAMELLIA SINENSIS EM ASSOCIAÇÃO AO EXERCÍCIO FÍSICO E A ALIMENTAÇÃO

A *Camellia sinensis* tem apresentado importantes resultados na redução do peso corporal associado ao treinamento. A planta, na forma de extrato de chá verde (500 mg/dia), foi o alvo de estudo no trabalho de Bagheri *et al.*, (2020), demonstrando que a combinação da suplementação de chá verde com o treinamento de resistência melhorou a composição corporal e reduziu marcadores inflamatórios comparada ao treinamento isolado. Esses achados vão de encontro ao de outros trabalhos, que sugerem que o consumo concomitante de chá verde com exercícios aumenta o metabolismo oxidativo de gorduras, que se torna a principal fonte de energia durante a atividade, resultando em menor consumo de oxigênio pós-exercício e maior eficiência metabólica (Nobari *et al.*, 2021).

O exercício não é o único fator ao qual a *Camellia sinensis* apresenta um efeito sinérgico, visto que a dieta também entra com um fator determinante para a perda de peso, sobretudo a longo prazo. O trabalho de El-Elimat *et al.*, 2022 trouxe consigo importantes dados quanto a associação do chá matcha que, ao ser consumido diariamente em conjunto com uma dieta de baixa caloria, pode contribuir para a perda de peso e melhorias na composição corporal, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Esses achados se relacionam com o que é observado em modelos experimentais, no qual a suplementação com chá verde mostrou-se capaz de reverter efeitos negativos da dieta rica em gorduras, o que inclui a redução do acúmulo de lipídios no fígado, a melhora da sensibilidade à insulina e a diminuição da inflamação hepática (Torres; Cogliati; Otton, 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos estudos analisados demonstram que a *Camellia sinensis*, sob a forma de chá verde e chá matcha, especialmente quando combinada com treinamento de resistência e uma dieta de baixa caloria promove melhorias significativas na composição corporal, redução de peso e marcadores inflamatórios em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

REFERÊNCIAS

BAGHERI, R. et al. Effects of green tea extract supplementation and endurance training on irisin, pro-inflammatory cytokines, and adiponectin concentrations in overweight middle-aged men. *European Journal of Applied Physiology*, v. 120, n. 4, p. 915-923, 2020. doi: 10.1007/s00421-020-04332-6. Epub 2020 Feb 24.

- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- BRIMSON, J. M. et al. Tea plant (*Camellia sinensis*): a current update on use in diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Nutrients*, v. 15, n. 1, p. 37, 2022. doi: 10.3390/nu15010037.
- EL-ELIMAT, T. et al. A prospective non-randomized open-label comparative study of the effects of matcha tea on overweight and obese individuals: a pilot observational study. *Plant Foods for Human Nutrition*, v. 77, n. 3, p. 447-454, 2022. doi: 10.1007/s11130-022-00998-9. Epub 2022 Aug 3.
- LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 706978, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
- MARINOVIC, M. P. et al. Green tea extract increases adiponectin and PPAR α levels to improve hepatic steatosis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 103, p. 108957, 2022. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.108957. Epub 2022 Feb 5.
- MOHAMMADPOUR, F. et al. Obesity, insulin resistance, adiponectin, and PPAR- γ gene expression in broiler chicks fed diets supplemented with fat and green tea (*Camellia sinensis*) extract. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 72, p. 106440, 2020. doi: 10.1016/j.domaniend.2020.106440. Epub 2020 Jan 24.
- MOKRA, D. et al. Therapeutic effects of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in relation to molecular pathways controlling inflammation, oxidative stress, and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 340, 2022. doi: 10.3390/ijms24010340.
- MÜLLER, T. D. et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 3, p. 201-223, 2022. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8. Epub 2021 Nov 23.
- NOBARI, H. et al. An overview on how exercise with green tea consumption can prevent the production of reactive oxygen species and improve sports performance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 1, p. 218, 2021. doi: 10.3390/ijerph19010218.
- PRASANTH, M. I. et al. A review of the role of green tea (*Camellia sinensis*) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 474, 2019. doi: 10.3390/nu11020474.
- RONDANELLI, M. et al. A 60-Day Green Tea Extract Supplementation Counteracts the Dysfunction of Adipose Tissue in Overweight Post-Menopausal and Class I Obese Women. *Nutrients*, v. 14, n. 24, p. 5209, 2022. doi: 10.3390/nu14245209.

- SHAIK MOHAMED SAYED, U. F. et al. Natural products as novel anti-obesity agents: insights into mechanisms of action and potential for therapeutic management. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1182937, 2023. doi: 10.3389/fphar.2023.1182937.
- SIROTKIN, A. V.; KOLESÁROVÁ, A. The anti-obesity and health-promoting effects of tea and coffee. *Physiological Research*, v. 70, n. 2, p. 161-168, 2021. doi: 10.33549/physiolres.934674.
- TORRES, L. F.; COGLIATI, B.; OTTON, R. Green tea prevents NAFLD by modulation of miR-34a and miR-194 expression in a high-fat diet mouse model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2019, p. 4168380, 2019. doi: 10.1155/2019/4168380.
- WEN, X. et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, n. 1, p. 298, 2022. doi: 10.1038/s41392-022-01149-x. Erratum in: *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, n. 1, p. 369, 2022.
- ZHAO, T. et al. Green tea (*Camellia sinensis*): a review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Molecules*, v. 27, n. 12, p. 3909, 2022. doi: 10.3390/molecules27123909.

CAPÍTULO XIII

PLANTAS MEDICINAIS E DOENÇAS CRÔNICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA PARA ESTIMULAR NOVAS PESQUISAS

MEDICINAL PLANTS AND CHRONIC DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW TO STIMULATE NEW RESEARCH

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-13

Francisco Sydney Henrique Félix¹
Marília Cavalcante Araújo²
André Nogueira Cardeal dos Santos³
João Samuel Mota⁴
Bruna Ferreira Rodrigues⁵
Marcus Vinícius Vieira Torquato⁶
João Henrique Andrade de Menezes⁶
Andreolina Noronha Coelho-de-Souza⁷

¹ Biomédico. Doutorando em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Nutricionista. Doutoranda em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Biomédico. Mestrando em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Profissional de Educação Física. Mestrando em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Graduanda em Medicina Veterinária. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁶ Graduandos em Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁷ Farmacêutica. Pós doutora em Bioquímica. Professora Associada ao curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Introdução: As doenças crônicas são descritas como condições de longa duração, destacando-se a relevância de alternativas terapêuticas, como as plantas medicinais, que apresentam baixo custo e toxicidade reduzida. **Objetivo:** Este estudo revisa o uso de plantas medicinais no tratamento de doenças crônicas. **Metodologia:** Baseia-se em uma revisão integrativa utilizando a estratégia PICO para formular a questão norteadora e selecionar artigos publicados em bases de dados reconhecidas. **Resultados:** 16 estudos foram analisados, evidenciando o potencial de diversas plantas no tratamento de patologias como asma, osteoartrite e depressão. **Conclusão:** o estudo sugere que, embora promissoras, essas terapias naturais exigem mais pesquisas para confirmar sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Doenças crônicas. Plantas medicinais. Revisão integrativa.

ABSTRACT

Introduction: Chronic diseases are described as long-term conditions, highlighting the relevance of therapeutic alternatives, such as medicinal plants, which are low-cost and have reduced toxicity. **Objective:** This study reviews the use of medicinal plants in the treatment of chronic diseases. **Methodology:** It is based on a systematic review using the PICO strategy to formulate the guiding question and select articles published in recognized databases. **Results:** 16 studies were analyzed, showing the potential of various plants in the treatment of pathologies such as asthma, osteoarthritis and depression. **Conclusion:** the study suggests that, although promising, these natural therapies require further research to confirm their efficacy and safety.

Keywords: Chronic diseases. Medicinal plants. Integrative review.



1. INTRODUÇÃO

Conceitualmente, as Doenças crônicas (DC) são condições de saúde de longa duração, frequentemente progressivas e que, em alguns casos, não têm cura definitiva. As DC podem ser classificadas em dois tipos, a saber: Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como diabetes, hipertensão, doenças cardíacas, asma e doenças autoimunes e doenças transmissíveis caracterizada pela instalação de algum micro-organismo infeccioso, como o Vírus Da Imunodeficiência Humana, o vírus SARS-CoV-2 e as bactérias *Mycobacterium tuberculosis* e *leprae*, causando as doenças HIV, Covid-19, tuberculose e hanseníase, respectivamente (SIMÕES; MEIRA; SANTOS, 2021).

Todas essas condições exigem acompanhamento multiprofissional contínuo, na tentativa de minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O impacto das DC ultrapassa a perspectiva de acometimento somente físico, estendendo-se a aspectos emocionais e sociais, repercutindo diretamente na qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados (ZANELLA *et al.*, 2023). A principal ferramenta de controle para boa parte das DC, além da farmacoterapia recomendada pelo médico, continua sendo a educação em saúde, que visa a conscientização da população a aderir métodos de prevenção, incluindo hábitos saudáveis como a prática regular de exercício físico, alimentação equilibrada, relações sexuais protegidas e a realização de exames clínicos periódicos para rastrear possíveis alterações patológicas, visto que, o diagnóstico precoce atua como aliado no bom prognóstico do paciente (DE AVEZEDO *et al.*, 2018).

Apesar das diversas formas de tratamento medicamentoso, sabe-se que as plantas medicinais (PM) têm sido utilizadas ao longo da história como uma importante fonte de tratamento para diversas enfermidades, desempenhando um papel fundamental na saúde humana desde os tempos antigos e muito antes do desenvolvimento da medicina moderna. Esse tipo de conhecimento empírico é repassado de geração em geração como uma espécie de herança cultural. É importante destacar que esses saberes, acerca do uso de plantas para fins medicinais servem, atualmente, para gatilhos de investigação científica que buscam explicar metodologicamente os efeitos observados com a perspectiva de beneficiar a sociedade (FELISBERTO; RAMOS; DE LIMA MOREIRA, 2022).

A utilização de PM na terapêutica das DC justifica-se por significativos fatores presentes no contexto da saúde contemporânea, como o aumento progressivo das patologias

crônicas aliada ao impacto significativo no estilo de vida e nos custos dos sistemas de saúde, exige uma compreensão aprofundada dos seus determinantes e consequências. A complexidade dos fatores de risco envolvidos, a transição epidemiológica e os desafios para a gestão dos serviços de saúde impulsionam a necessidade de pesquisas e investimentos nessa área. O conhecimento gerado por esses estudos é essencial para o desenvolvimento de novas terapias, a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, a prevenção de doenças, a redução de custos e a formulação de políticas públicas mais eficazes para o controle das doenças crônicas (SALES; SARTOR; GENTILLI, 2015).

O baixo custo dessas plantas torna o tratamento mais acessível para uma ampla parcela da população. Outro argumento que fomenta a utilização de PM como método terapêutico, é sua capacidade de gerar baixos efeitos tóxicos, uma vez que a baixa toxicidade de espécies vegetais representa um importante argumento para a sua regulamentação e inserção no sistema de saúde, caracterizando, portanto, uma comparação atrativa entre os fármacos sintéticos (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2013). Diante disso, o objetivo desta revisão foi de investigar o potencial das plantas medicinais e seus fitoconstituintes como tratamento adjuvante para doenças crônicas.

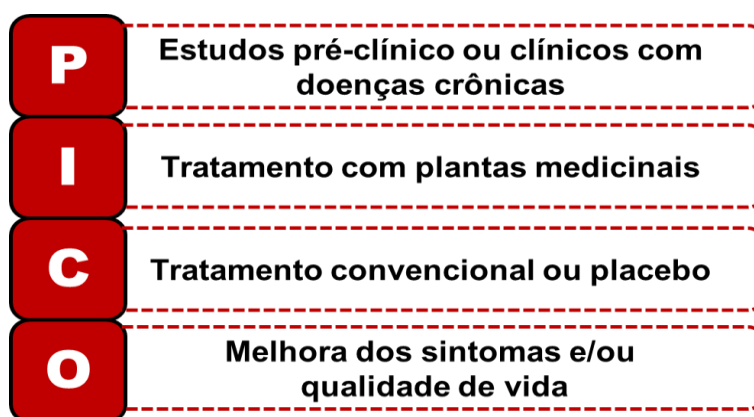
2. METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, construído a partir das seguintes etapas: identificação do tema e elaboração da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de seleção dos artigos; coleta de dados; interpretação dos resultados e apresentação do capítulo.

2.1. ESTRUTURAÇÃO DA ESTRATÉGIA PICO

Para a conclusão das finalidades, utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. PICO é um acrônimo em que representa o paciente “P”, a intervenção “I”, a comparação “C” e o resultado (outcomes) “O”. Assim, a questão norteadora “Qual a eficácia de plantas medicinais em comparação ao tratamento convencional para melhorar os sintomas e a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas?”. Foi elaborada a partir do processo representado na Figura 1.

Figura 1: Formulação da estratégia PICO



Fonte: Próprio Autor, 2024

2.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de artigos publicados nos bancos de dados *US National Library of Medicine* (PubMed), Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo neste último selecionado apenas estudos dos portais Medline e Lilacs. A busca ocorreu por meio da utilização dos termos presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), sendo eles: “Chronic Disease”, “Plants, Medicinal” e “Clinical Trial”. Os descritores foram permutados através do operador booleano “AND”.

2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Neste trabalho, foram adotados os artigos que contemplaram o tema, segundo a estratégia PICO. Não houve limitação quanto a idade dos pacientes e animais estudados, nem quanto ao período de tratamento. Além disso, apenas foram selecionados artigos completos e gratuitos, publicados nos últimos 5 anos, redigidos na língua inglesa e conforme a questão do tratamento de doenças crônicas através de plantas medicinais.

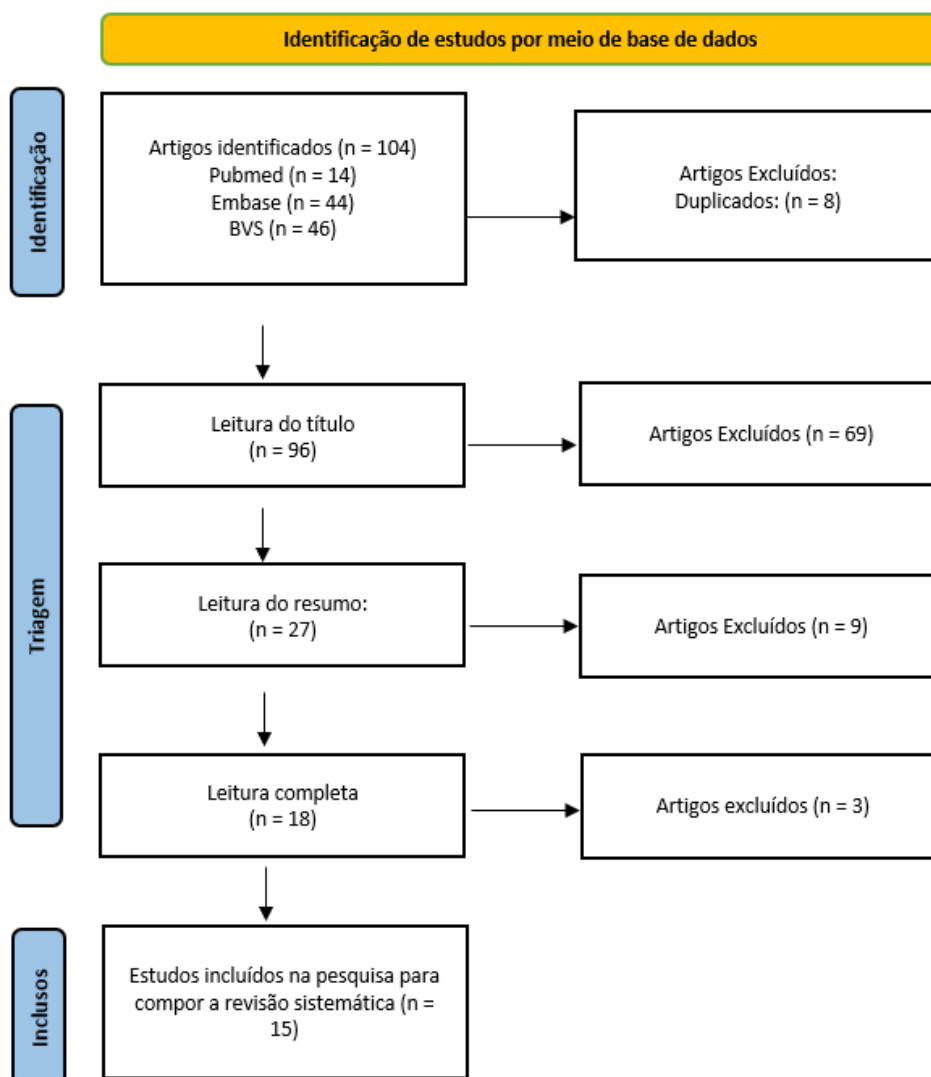
2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os trabalhos que não abordavam a utilização de plantas medicinais e os que não tinham como indicação patológica alguma doença crônica. Além disso, foi feita a exclusão de revisões de qualquer categoria, teses, dissertações e meta análises. A eliminação de estudos duplicados foi realizada a partir da plataforma online “EndNote”.

2.5. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

O processo de seleção dos artigos seguiu as recomendações do fluxograma PRISMA e está representado na Figura 2.

Figura 2: Fluxograma Prisma



Fonte: Próprio Autor, 2024.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Portanto, a Tabela 1 apresenta os 15 artigos selecionados para compor essa revisão.

Tabela 1: Tabela dos estudos selecionados.

Planta medicinal/ Produto natural	Nome Popular	Indicação patológica	Tipo de estudo/ Modelo	Dosagem/ Via de administração	Autor e Ano de publicação
<i>Alstonia scholaris</i> (L.) R. Br.	Dita	Asma	Experimental/ Camundongos	15,0 mg/kg e 30,0 mg/kg de alcaloides totais (Oral)	Tong, X. et al., 2024

Planta medicinal/ Produto natural	Nome Popular	Indicação patológica	Tipo de estudo/ Modelo	Dosagem/ Via de administração	Autor e Ano de publicação
<i>Cannabis sativa</i>	Maconha	Colite ulcerativa e Doença de Crohn	Ensaio clínico/ Humanos	Colite ulcerativa: 0,5 g de flores secas (11,5 mg de THC) (Inalação) Doença de Crohn: Óleo com 8 mg/ml de CBD e 2 mg/ml de THC (Oral)	Tartakover Matalon, S. et al., 2021
<i>Nasturtium officinale</i>	Agrião	Asma	Ensaio clínico/ Humanos	500mg (Oral)	Shakerinasa b, N. et al., 2024
<i>Lawsonia inermis L. (hena)</i>	Hena	Ciática crônica	Ensaio clínico/ Humanos	0,5mL (Tópica)	Lavari, N. et al., 2023.
<i>Alkanna orientalis</i>	Alcana Oriental	Escara/ Úlcera de pressão/ Lesão por pressão	Ensaio clínico/ Humanos	- (Tópica)	Lazarzareh, E. et al., 2023
<i>Salvia miltiorrhiza</i> e <i>Dalbergia odorifera</i>	Sálvia Chinesa e Dalbergia	Cardiopatia isquêmica crônica	Experimental/ Porcos	SM 1 g/kg/dia - DOO 0,1 ml/kg/dia (Oral)	Lin, R. et al., 2021.
<i>Allium sativum L</i>	Alho	Endometriose	Ensaio clínico/ Humanos	400mg (Oral)	Amirsalari, S. et al., 2021.
<i>Zingiber officinale</i>	Gengibre	Colite ulcerativa	Ensaio clínico/ Humanos	500mg seco em pó (Oral)	Bodaghi, M. N. et al., 2019.
<i>Cinnamomum verum</i>	Canela	Acne vulgar	Ensaio clínico/ Humanos	1% (Tópica)	Ghovvati, M. et al., 2019.
<i>Evodia rutaecarpa</i>	Evodia ou Wu Zhu yu	Gastrite crônica não atrófica	Ensaio clínico/ Humanos	36g/dia -	Hu, Q. et al., 2023.
<i>Portulaca oleracea</i>	Beldroega	Doença hepática gordurosa não alcoólica	Ensaio clínico	2 cápsulas de 350mg/dia (Oral)	Milkarizi, N. et al., 2024

Planta medicinal/ Produto natural	Nome Popular	Indicação patológica	Tipo de estudo/ Modelo	Dosagem/ Via de administração	Autor e Ano de publicação
<i>Curcuma longa L</i>	Açafrão	Depressão e ansiedade	Experimental/ Ratos	Crocina (30mg/kg/dia) e Crocetina (10mg/kg/dia) (Via i.p)	Mohammadi, S. et al., 2023
<i>Pistacia atlantica</i>	Pistacheiro-do-atlas	Oesteoartrite	Ensaio clínico/ Humanos	2g e 3 vezes ao dia (Tópica)	Peivastegan, M. et al., 2020
<i>Myrtus communis</i>	Murta Comum	Acne vulgar	Ensaio clínico/ Humanos	- (Tópica)	Salmanian, M. et al., 2020
<i>Chrysopogon zizanioides</i>	Vetiver	Periodontite e crônica	Ensaio clínico/ Humanos	10ml e duas vezes ao dia (Oral)	Saravanan, R. et al., 2023

3.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Dentre os 15 artigos analisados, três empregaram modelos experimentais em roedores (ratos e camundongos) e suínos, enquanto os demais realizaram ensaios clínicos em humanos. Essa diversidade metodológica permitiu a investigação dos efeitos de plantas medicinais em um amplo espectro de doenças crônicas, incluindo asma, doença de Crohn, colite ulcerativa, ciática crônica, endometriose e cardiopatia isquêmica crônica, entre outras.

Logo, aborda-se as doenças crônicas presentes nos resultados analisados nesta revisão, juntamente com as plantas medicinais responsáveis pelo tratamento das determinadas comorbidades.

3.2. ASMA

A asma é uma patologia que está entre as principais causas de hospitalização de crianças e atinge cerca de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo (CAZZOLA *et al.*, 2022). Caracteriza-se por ser uma doença crônica comum indicada pela inflamação das vias aéreas que provoca obstrução reversível dos brônquios, dificultando a passagem do ar. Se manifesta por meio de sintomas que variam em intensidade e frequência (SCHOETTLER; STREK, 2020). O chiado no peito, conhecido como sibilo, é um dos sinais mais marcantes da doença (HE *et al.*, 2020).

Um estudo de Tong *et al.*, (2024) investigou o uso de alcaloides totais extraídos de *Alstonia scholaris* para o tratamento da asma, encontrando que doses de 15,0 mg/kg e 30,0 mg/kg reduziram a inflamação pulmonar, a produção de muco e a hiperresponsividade das vias aéreas, além de modular a resposta imune, indicando seu potencial terapêutico na asma. Simultaneamente, Shakerinasab *et al.*, (2024) mostraram que o extrato de *Nasturtium officinale* (500 mg) reduz significativamente marcadores de estresse oxidativo, como MDA, PCO e metabólitos de óxido nítrico, sugerindo que também pode melhorar a capacidade antioxidante e beneficiar pacientes com asma. Ambos os estudos destacam tratamentos alternativos promissores para o manejo da asma.

3.3. ACNE VULGAR

A acne vulgar é uma das condições dermatológicas mais comuns e costuma ser mais prevalente em adolescentes devido às alterações hormonais que estimulam a produção de sebo. Caracterizada como uma doença inflamatória crônica das glândulas sebáceas e folículos pilosos, marcada pela formação de comedões, pápulas, pústulas, e, em casos mais graves, nódulos e cistos. Fatores genéticos, hormonais e ambientais desempenham um papel importante na sua prevalência (HENG; CHEW, 2020).

Ghovvati *et al.*, (2019) avaliaram o uso de um gel tópico de *Cinnamomum verum* a 1% para o tratamento da acne vulgar e encontraram que ele é uma alternativa eficaz e segura, especialmente para acne facial leve a moderada. A canela, com suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, ajudou a reduzir os sintomas da acne e melhorou a aparência da pele sem causar efeitos adversos significativos.

Além disso, Salmanian *et al.*, (2020) compararam uma loção tópica de *Myrtus communis* com a clindamicina e também encontraram que a loção é uma abordagem eficaz e segura para acne leve a moderada. A loção de murta reduziu os sintomas da acne e foi bem tolerada pelos pacientes, oferecendo uma alternativa natural promissora no tratamento da acne vulgar. Ambos os tratamentos se destacam por sua eficácia e segurança, proporcionando opções naturais viáveis para o manejo da condição.

3.4. OSTEOARTRITE

A osteoartrite é uma das principais causas de dor crônica e incapacidade em adultos, afetando cerca de 15% da população mundial acima de 60 anos. Fisiologicamente, é caracterizada pela degradação progressiva da cartilagem articular e alterações no osso

subcondral, levando à inflamação, dor e limitação dos movimentos. Causando dor e rigidez nas articulações (XIA *et al.*, 2014).

Um estudo de Mahjoub *et al.*, (2018) avaliou o efeito de um creme de óleo resina de *P. atlantica* e encontrou que ele reduziu significativamente a dor e a rigidez nas articulações durante atividades diárias. O principal composto ativo do creme é o α -pineno, um terpeno com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Os resultados sugerem que esse creme pode ser uma alternativa natural e eficaz ao diclofenaco, um anti-inflamatório convencional, para o manejo da osteoartrite.

3.5. CARDIOPATIA ISQUÊMICA CRÔNICA

A cardiopatia isquêmica crônica (CIC) é caracterizada pela obstrução das artérias coronárias, o que provoca a redução do fluxo sanguíneo e do fornecimento de oxigênio ao músculo cardíaco. Esse quadro leva à isquemia persistente e ao desenvolvimento de diversos sintomas, como angina, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (STONE; LIBBY; BODEN, 2023).

O estudo de Lin e colaboradores (2021) avaliou os efeitos da combinação de *Salvia miltiorrhiza* (SM) e óleo volátil da *Dalbergia odorifera* (DOO) no tratamento da cardiopatia isquêmica crônica em porcos, administrando SM na dose de 1 g/kg/dia e DOO na dose de 0,1 ml/kg/dia ao longo de 8 semanas. Os resultados confirmaram que essa combinação oferece cardioproteção ao regular vias metabólicas cruciais, incluindo o metabolismo energético, da glicose e de ácidos graxos.

3.6. DEPRESSÃO E ANSIEDADE

A depressão e a ansiedade afetam mais de 264 milhões de pessoas no mundo, sendo transtornos com alta prevalência. Fisiologicamente, ambos são caracterizados por desequilíbrios nos neurotransmissores, como a serotonina, e nos hormônios do estresse, como a corticosterona, que regulam o humor e a resposta ao estresse. Entre os sintomas mais comuns estão a perda de interesse, fadiga, insônia, e alterações no apetite (ZHU *et al.*, 2023).

O estudo de Mohammadi *et al.*, (2023) investigou os efeitos antidepressivos da crocina e da crocetina, carotenoides bioativos do açafrão, em ratos. Administradas por injeção intraperitoneal nas doses de 30 mg/kg/dia para crocina e 10 mg/kg/dia para crocetina, essas substâncias resultaram em melhorias significativas na depressão e ansiedade dos animais. A crocina, conhecida por suas propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, melhora a

sinalização da serotonina, enquanto a crocetina regula a corticosterona, reduzindo os níveis de estresse. Esses achados sugerem um potencial terapêutico para o tratamento de distúrbios emocionais.

3.7. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma das condições hepáticas mais comuns no mundo, afetando cerca de 25% da população global. Fisiologicamente, é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado, sem o consumo significativo de álcool, e está associada à resistência à insulina e inflamação hepática. Os sinais e sintomas mais comuns incluem fadiga, dor abdominal e, em estágios mais avançados, disfunção hepática (POUWELS *et al.*, 2022).

Um ensaio clínico de Milkarizi *et al.*, (2024) avaliou o efeito de 2 cápsulas diárias de 350 mg de *Portulaca oleracea* por oito semanas em pacientes com DHGNA, mostrando melhora significativa na esteatose hepática. Rica em compostos bioativos, especialmente ômega-3, a planta possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que podem ajudar a reduzir a inflamação e o acúmulo de gordura no fígado, sugerindo um potencial no tratamento da condição.

3.8. ÚLCERA DE PRESSÃO

A úlcera de pressão, também conhecida como escara ou úlcera por pressão, é uma lesão complexa que ocorre em áreas da pele submetidas a pressão intensa e prolongada, geralmente sobre proeminências ósseas. Essa pressão constante impede a adequada circulação sanguínea, levando à isquemia e, conseqüentemente, à necrose dos tecidos. As úlceras de pressão são um problema de saúde pública com alta prevalência, especialmente em populações idosas, acamadas e com doenças crônicas. As úlceras de pressão podem apresentar diferentes sinais e sintomas, como: bolhas, rubor, dor, em alguns casos podem evoluir para infecção e necrose (HUANG *et al.*, 2023).

Um estudo piloto recente de Lazarzareh e colaboradores (2023) com duração de quatro semanas avaliou a eficácia de um gel tópico contendo 20% de extrato de clorofórmio de *Alkanna orientalis* no tratamento de úlceras por pressão. Os resultados preliminares indicam um potencial promissor para este composto natural como uma alternativa terapêutica, demonstrando uma significativa redução no tamanho e na profundidade das

lesões. Esses achados sugerem que *A. orientalis* pode acelerar o processo de cicatrização, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

3.9. CIÁTICA CRÔNICA

De causa multifatorial, a ciática crônica é uma condição caracterizada pela inflamação ou compressão do nervo ciático, o maior nervo do corpo humano. Esse nervo origina-se na coluna lombar e se estende pela região glútea, posterior da coxa e perna, até os pés. A ciática crônica se refere à persistência dos sintomas por um período prolongado, geralmente superior a três meses. É mais comum em adultos com idade entre 30 e 50 anos e pode afetar tanto homens quanto mulheres. A incidência aumenta com a idade devido ao desgaste natural da coluna vertebral (ROBERTSON *et al.*, 2019).

Um estudo de Lavari e colaboradores (2023) exploratório investigou o uso tópico de óleo de *Lawsonia inermis L.* (henna) no tratamento da ciática crônica, com aplicação de 0,5 ml três vezes ao dia. Embora os resultados preliminares indiquem uma redução da dor e melhorias na qualidade de vida, a ausência de informações sobre a duração do tratamento e a falta de um grupo controle limitam a interpretação dos dados. São necessários estudos clínicos mais robustos e controlados para confirmar a eficácia e segurança do óleo de henna como tratamento para a ciática

3.10. PERIODONTITE CRÔNICA

A periodontite crônica é uma doença inflamatória bucal comum, afeta os tecidos de suporte dos dentes, como a gengiva, o osso alveolar e o ligamento periodontal. Caracteriza-se pela destruição progressiva desses tecidos, levando à perda óssea e, conseqüentemente, à mobilidade e perda dos dentes. A principal causa da periodontite é a biofilme dental, uma película bacteriana que se forma nos dentes e gengivas (SHAZAM; SHAIKH; HUSSAIN, 2020).

O *Chrysopogon zizanioides* de acordo com Saravanan *et al.*, (2023) demonstrou potencial terapêutico para o tratamento da periodontite crônica em um estudo preliminar. A administração oral de 10mL do extrato de vetiver duas vezes ao dia mostrou-se eficaz na redução dos parâmetros clínicos da doença, comparativamente ao enxaguante bucal com clorexidina. Esta espécie apresenta-se como uma promissora alternativa para o controle da periodontite, oferecendo uma abordagem mais segura e com menos efeitos colaterais.

3.11. ENDOMETRIOSE

Responsável por afetar cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, independente de etnia e fatores sociais (SMOLARZ; SZYŁŁO; ROMANOWICZ, 2021) a endometriose é uma afecção inflamatória crônica, caracterizada pelo crescimento de tecido endometrial que normalmente se desprende durante a menstruação, se implanta e cresce fora da cavidade uterina, como ovários, tubas uterinas, bexiga e intestino. A sintomatologia baseia-se principalmente na dor pélvica crônica, dispareunia e dismenorreia, entretanto, nem todas as mulheres com endometriose apresentam sintomas (WANG *et al.*, 2022).

Amirsalari e colaboradores (2021) realizaram um estudo preliminar de 12 semanas explorando o potencial do alho como tratamento alternativo para a endometriose. As participantes receberam 400 mg de alho em comprimidos diariamente. Ao final do período, houve relatos de redução significativa da dor nas costas, na pelve, durante a relação sexual e durante a menstruação, indicando que o alho pode ter um papel promissor no manejo dos sintomas da endometriose. O alho demonstra mecanismos para aliviar a dor associada à endometriose por meio de quatro vias biológicas principais: redução do estresse oxidativo, da síntese de prostaglandinas, da proliferação de células endometrióticas e aumento da eliminação de estrogênio

O alho é rico em N-acetilcisteína (NAC) um composto orgânico que surge da adição de um grupo acetil ao grupo amino da cisteína (SANTOS-MATHEUS, 2023). Essa modificação confere à NAC propriedades únicas, tornando-a um composto com efeito citoprotetor, antioxidante, desintoxicante do organismo, mucolítico e moduladora da resposta imune ao atenuar o processo inflamatório e reforçar a defesa imunológica (ONDANI; CARVALHO; GALVÃO, 2011). Nesse contexto, o alho mostra-se promissor como um potencial adjuvante no tratamento da dor em mulheres com endometriose, porém são necessárias mais pesquisas para confirmar sua eficácia.

3.12. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: COLITE ULCERATIVA, DOENÇA DE CROHN E GASTRITE CRÔNICA NÃO ATRÓFICA

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de condições crônicas que causam inflamação no trato gastrointestinal. As principais DII são a colite ulcerativa e doença de Crohn e gastrite. Epidemiologicamente, tem-se observado um aumento constante na incidência de DII, especialmente entre os jovens (OBA *et al.*, 2021). A colite ulcerativa afeta

principalmente o revestimento interno do cólon e do reto, causando úlceras e inflamação contínua. Já a doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, e a inflamação é mais profunda, envolvendo todas as camadas da parede intestinal. Ambas as doenças podem causar sintomas como diarreia, dor abdominal, perda de peso e fadiga, e o tratamento geralmente envolve uma combinação de medicamentos, mudanças na dieta e, em alguns casos, cirurgia (FERRAZ, 2016.) A gastrite crônica não atrófica é uma gastrite que já está instalada há algum tempo e que não apresenta atrofia da mucosa gástrica (ARANHA *et al.*, 2023).

Matalo *et al.*, (2021) em um teste com duração de 8 semanas, pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn receberam diferentes dosagens de *Cannabis sativa*. Na colite ulcerativa, a utilização de 0,5g de flores secas mostrou uma tendência à redução dos níveis de endocanabinoides, enquanto na doença de Crohn, a administração de 2mg/mL de THC não resultou em alterações significativas. O estudo de Bodaghi e colaboradores (2019), utilizou-se cápsulas de 500 mg de gengibre em pó seco em 46 pacientes com colite ulcerativa durante 6 semanas, os resultados sugeriram que o consumo de gengibre em pó seco pode reduzir o nível de estresse oxidativo de pacientes com colite ulcerativa em grau leve a moderado.

Ainda no contexto de DII, um estudo realizado em 20 indivíduos, buscou evidenciar o perfil metabólico da decoção de wuzhuyu, popularmente chamado de evodia, demonstrou que o tratamento proposto, diminui a inflamação e regula processos metabólicos de paciente com gastrite crônica não-atrótica (HU *et al.*, 2023).

4. CONCLUSÃO

Este estudo revisa o potencial das plantas medicinais no tratamento de doenças crônicas, destacando sua eficácia, segurança e acessibilidade. Embora promissoras, essas terapias devem ser aplicadas com cautela e supervisionadas por profissionais qualificados. São necessários mais estudos clínicos para confirmar os benefícios e ampliar o uso seguro dessas alternativas naturais no manejo de condições crônicas.

REFERÊNCIAS

ARANHA, M. F. D. A. C.; SILVA, A. B. D.; SOUZA, I. D. N. T. C.; DE OLIVEIRA, R. D. C. S. Fatores que influenciam a infecção por H. Pylori e a ocorrência de câncer gástrico: uma revisão sistemática. **Revista de Medicina**, v. 102, n. 3, 2023.

- CAZZOLA, M.; ROGLIANI, P.; ORA, J.; CALZETTA, L.; MATERA, MG. Asthma and comorbidities: recent advances. **Polish archives of internal medicine**, v. 132, n. 4, p. 16250-16250, 2022.
- FERRAZ, F. B. Panorama geral sobre doenças inflamatórias intestinais: imunidade e suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. **Journal of Health Sciences**, v. 18, n. 2, p. 139-143, 2016.
- HE, Z.; FENG, J., XIA, J.; WU, Q.; YANG, H.; MA, Q. Frequency of signs and symptoms in persons with asthma. **Respiratory care**, v. 65, n. 2, p. 252-264, 2020.
- HENG, A. H. S.; CHEW, F. T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 5754, 2020.
- HU, Q.; ZENG, J.; ZHANG, X.; HE, T.; ZHANG, A.; LI, J.; WEI, S.; JING, M.; LI, H.; WANG, X.; CHANG, L.; MA, X.; ZHAO, Y. Metabolomics Profiles Reveal the Efficacy of Wuzhuyu Decoction on Patients with Chronic Non-Atrophic Gastritis. **Drug Des Devel Ther**, v. 7, n. 17. p. 3269-3280, 2023.
- MAHJOUB, F.; REZAYAT, K. A.; YOUSEFI, M.; MOHEBBI, M.; SALARI, R. *Pistacia atlantica* Desf. A review of its traditional uses, phytochemicals and pharmacology. **Journal of medicine and life**, v. 11, n. 3, p. 180, 2018.
- MILANI, A.; BASIRNEJAD, M.; SHAHBAZI, S.; BOLHASSANI, A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1290-1324, 2017.
- OBA, J.; SOBRADO, C. W.; DAMIÃO, A. O.; AZEVEDO, M.; CARLOS, A.; QUEIROZ, N.; SILVA, C. A. A qualidade de vida relacionada à saúde em adolescentes e adultos jovens com doença inflamatória intestinal está mais associada à redução na produtividade escolar e no trabalho do que ao comprometimento físico: um estudo multidisciplinar. **Arq. Gastroenterol**, v. 58, n.4, p. 541-547, 2021.
- ONDANI, A. C.; CARVALHO, M. B.; GALVÃO, A. L. B. N-acetilcisteína-ação antioxidante e utilização na clínica de pequenos animais. **Archives of Veterinary Science**, p. 18-25, 2011.
- POUWELS, S.; SAKRAN, N.; GRAHAM, Y.; LEAL, A.; PINTAR, T.; YANG, W.; RAMNARAIN, D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. **BMC endocrine disorders**, v. 22, n. 1, p. 63, 2022.
- ROBERTSON, K.; MARSHMAN, L. A.; PLUMMER, D.; DOWNS, E. Effect of gabapentin vs pregabalin on pain intensity in adults with chronic sciatica: a randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 76, n. 1, p. 28-34, 2019.
- SANTOS MATHEUS, O. D. Eficácia das intervenções dietéticas no tratamento da endometriose: uma revisão sistemática. **Revista Científica Integrada**, v. 6, n. 1, 2023.

- SCHOETTLER, N.; STREK, M. E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. **Chest**, v. 157, n. 3, p. 516-528, 2020.
- SHAZAM, H.; SHAIKH, F.; HUSSAIN, Z. Bone turnover markers in chronic periodontitis: a literature review. **Cureus**, v. 12, n. 1, 2020.
- SIMÕES, T. C.; MEIRA, K. C.; SANTOS, J. D.; CÂMARA, D. C. P. Prevalências de doenças crônicas e acesso aos serviços de saúde no Brasil: evidências de três inquéritos domiciliares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 3991-4006, 2021.
- SMOLARZ, B.; SZYŁŁO, K.; ROMANOWICZ, H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 19, p. 10554, 2021.
- STONE, P. H.; LIBBY, P.; BODEN, W. E. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management—the plaque hypothesis: a narrative review. **JAMA cardiology**, v. 8, n. 2, p. 192-201, 2023.
- WANG, P. H.; YANG, S. T.; CHANG, W. H.; LIU, C. H.; LEE, F. K.; LEE, W. L. Endometriosis: part I. basic concept. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 61, n. 6, p. 927-934, 2022.
- XIA, B.; CHEN, D.; ZHANG, J.; HU, S.; JIN, H.; TONG, P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. **Calcified tissue international**, v. 95, n. 6, p. 495-505, 2014.
- ZANELLA, J. H. F.; LAZAROTO, M. L. K.; PAIVA, L. K. R.; NOGUEIRA, P. H. F.; CAMPIGOTTO, R. S. ATUAÇÃO MULTIPROFISSIONAL EM PATOLOGIAS CRÔNICAS. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 618-625, 2023.
- ZHU, C.; ZHANG, T.; LI, Q.; CHEN, X.; WANG, K. Depression and anxiety during the COVID-19 pandemic: epidemiology, mechanism, and treatment. **Neuroscience Bulletin**, v. 39, n. 4, p. 675-684, 2023.

CAPÍTULO XIV

O EFEITO DO PANAX GINSENG NA PRIVAÇÃO DE SONO: UMA REVISÃO NARRATIVA

THE EFFECT OF PANAX GINSENG IN SLEEP DEPRIVATION: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-14

Marcos Freitas Pereira¹

Igor de Codes Soares²

Yuri Carvalho Santos³

Francisco Leandro Fernandes Sampaio⁴

André Nogueira Cardeal dos Santos⁵

João Marcos Rodrigues da Silva⁶

¹ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduando do curso de Nutrição. Universidade de Fortaleza – UNIFOR

³ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Graduando do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

⁶ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – ISCB/UECE

RESUMO

Este capítulo aborda o uso do *Panax ginseng* na privação de sono, com base em uma revisão narrativa de estudos que utilizaram modelos experimentais. A pesquisa se concentrou na identificação de compostos bioativos do ginseng, conhecidos por suas propriedades terapêuticas, particularmente na melhoria de condições associadas à privação de sono. Entre os principais achados, estão a redução de comportamentos hiperativos e fadiga, além da melhora nos níveis de testosterona em modelos animais. O *Panax ginseng* demonstrou modular a neurotransmissão glutamatérgica, desempenhando um papel importante na redução de comportamentos maníacos e na melhoria do desempenho físico. Além disso, sua ação sobre neurotransmissores como a serotonina e a dopamina sugere que ele pode ser uma intervenção eficaz contra a fadiga crônica e a disfunção hormonal.

Palavras-chave: *Panax ginseng*. Privação de sono. Fadiga. Neurotransmissão.

ABSTRACT

This chapter addresses the use of *Panax ginseng* on sleep deprivation, based on a narrative review of studies that used experimental models. The research focused on identifying bioactive compounds from ginseng, known for their therapeutic properties, particularly in improving conditions associated with sleep deprivation. The main findings include a reduction in hyperactive behaviors and fatigue, as well as improvements in testosterone levels in animal models. *Panax ginseng* demonstrated its ability to modulate glutamatergic neurotransmission, playing a significant role in reducing manic behaviors and improving physical performance. Additionally, its action on neurotransmitters such as serotonin and dopamine suggests that it could be an effective intervention against chronic fatigue and hormonal dysfunction.

Keywords: *Panax ginseng*. Sleep deprivation. Fatigue. Neurotransmission.

1. INTRODUÇÃO

A privação de sono (PS) é uma condição prevalente na sociedade moderna, caracterizada pela redução intencional ou não intencional da duração, qualidade ou pelo horário inadequado do sono. Estima-se que cerca de um terço da população dos países desenvolvidos sofre de deficiência de sono, influenciada por fatores como demandas ocupacionais, responsabilidades sociais, distúrbios psiquiátricos e físicos, idade, sexo e estado civil. A PS está associada a uma ampla gama de efeitos negativos na saúde, incluindo déficits cognitivos, alterações de humor, disfunções cardiovasculares e metabólicas, além de comprometimentos no sistema imunológico e na função renal. Estudos indicam que cerca de 20% a 30% da população relatam deficiência de sono, e entre 6% a 10% atendem aos critérios diagnósticos para insônia. A PS é frequentemente comórbida com diversos transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, transtorno bipolar, ansiedade generalizada e TEPT (transtorno de estresse pós-traumático). Evidências sugerem que a relação entre a deficiência de sono e os transtornos psiquiátricos é preditiva, a PS pode anteceder o início de transtornos mentais e também piorar a gravidade dos sintomas (Atwood, 2022; Han et al, 2024; Gohari et al., 2022).

Além disso, investigações indicam que a PS influencia a percepção estética e empática, afetando a capacidade cognitiva e emocional das pessoas. Em trabalhadores de turnos, especialmente com turnos noturnos, há uma correlação com maior fadiga durante dias de folga e uma necessidade aumentada de sono para recuperação (Riemann, 2019). Ademais, os níveis de testosterona total e livre tendem a diminuir com a idade, o que pode resultar em sintomas como fadiga, perda de força, diminuição da libido, disfunção erétil e alterações de humor. Foi relatado que a privação total de sono (por 24 horas ou mais) causa uma redução significativa nos níveis séricos de testosterona. Os baixos níveis de testosterona estão ligados a condições como osteoporose, obesidade, resistência à insulina, hipertensão e doenças cardíacas. Dessa forma, a testosterona desempenha um papel fundamental na saúde reprodutiva masculina, assim como no bem-estar geral (Su et al., 2021; Stanworth e Jones, 2008).

O *Panax ginseng* (PG) é uma planta amplamente empregada na medicina tradicional chinesa, valorizada por suas propriedades adaptogênicas e efeitos benéficos à saúde. Revisões sistemáticas de estudos indicam que o PG pode melhorar o desempenho psicomotor, otimizar

o metabolismo da glicose, fortalecer a resposta imunológica e contribuir para uma melhor qualidade de vida. Esses benefícios terapêuticos são associados à presença de ginsenosídeos, compostos bioativos que exercem influência sobre diversas funções fisiológicas no organismo (Shergis et al, 2013).

Assim, o presente estudo teve como objetivo principal revisar a literatura científica atual, buscando avaliar a aplicação do ginseng como alternativa terapêutica em modelos experimentais que houve indução da PS.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa. A busca por artigos científicos foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando descritores alinhados às recomendações dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Os termos de busca empregados foram: "*Panax ginseng*" AND "Sleep" AND "Sleep deprivation".

A estratégia adotada seguiu o método PICO (Pacientes, Intervenção, Comparação, Resultados), que orientou a formulação da pergunta de pesquisa e direcionou a seleção dos estudos incluídos na revisão de literatura.

Tabela 1: Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Indivíduos (ou modelos animais) em condições de privação de sono.
Intervenção	Uso de <i>Panax ginseng</i> ou derivados (independente da dose)
Controle	Placebo, ou outro tratamento para o sono, ou ausência de tratamento.
Desfecho	Melhora de prejuízos relacionados a privação de sono

Fonte: Autoria própria.

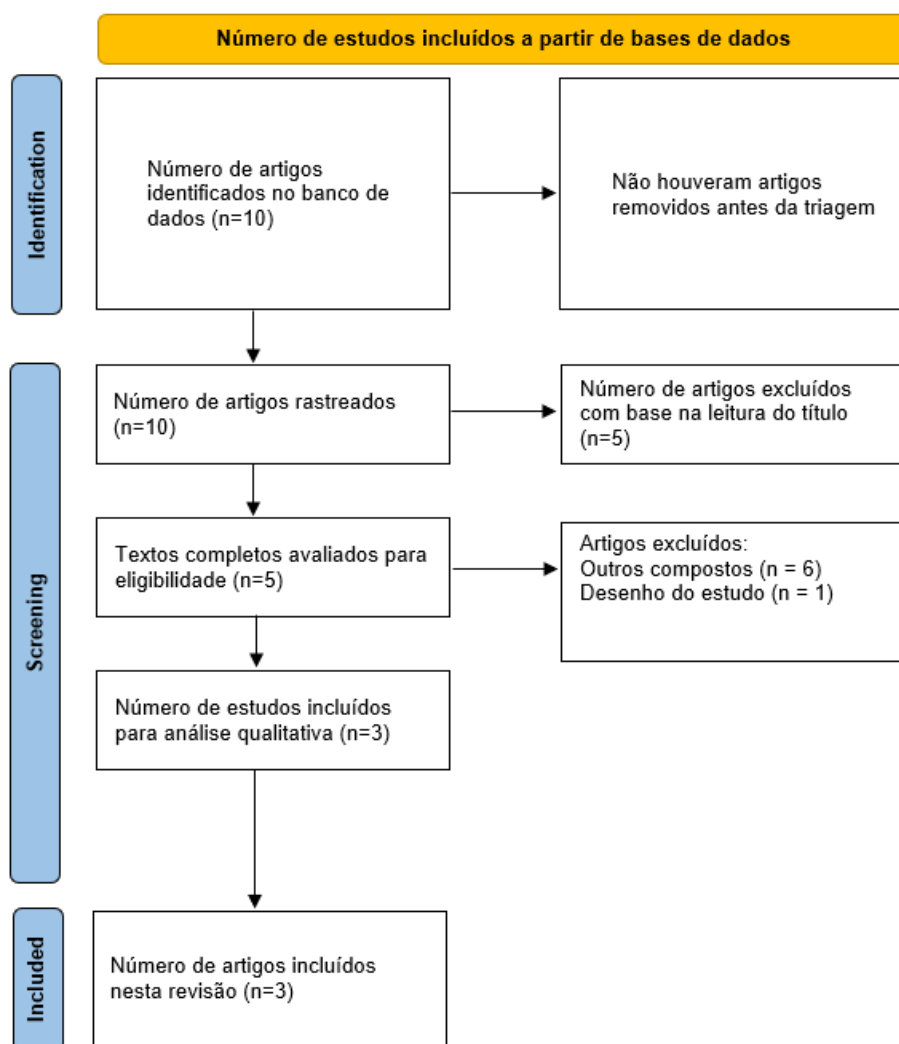
Os critérios de inclusão adotados para a seleção e elegibilidade dos artigos foram: adequação ao objetivo do estudo conforme os critérios da pergunta PICO, publicação entre 2019 e 2024, em inglês e com texto completo disponível. Para assegurar a relevância e a precisão da seleção, foram excluídos estudos que não atendiam aos objetivos principais da revisão ou que não seguiam os critérios da pergunta PICO. Revisões, teses e dissertações também foram excluídas do processo de seleção.

3. RESULTADOS

3.1. ARTIGOS SELECIONADOS

A busca inicial resultou em 10 trabalhos. Os títulos destes artigos foram avaliados aplicando os critérios de inclusão e exclusão e foram eleitos 3 trabalhos relevantes para a pesquisa, conforme pode ser visto no *flow chart*, adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (com base no *Flowchart* PRISMA)



Fonte: Autoria própria.

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

Dos três artigos selecionados, todos utilizaram modelos animais para avaliar o efeito do ginseng na privação de sono. Em um estudo o PG foi comprado e moído em pó para liofilização resultando em um rendimento de 16,7% do PG liofilizado (Leem et al, 2020). Nos outros dois estudos, foi utilizado o ginseng vermelho coreano (KRG), sendo um fabricado e fornecido pela Korea Ginseng Corporation (KGC, Daejeon, Coreia) e o outro utilizado a baga

(GBE) para obtenção de um pó padronizado, contendo 5% de ginsenosídeo Re (Kang et al, 2021; Chung et al, 2024). A privação de sono foi induzida usando um método de plataforma múltipla modificada. Os animais foram colocados em gaiolas com plataformas cercadas por água. Quando os animais tentavam dormir, eles caíam na água, interrompendo o sono e forçando a vigília. Os resultados gerais indicaram efeitos positivos em relação às alterações induzidas pela privação de sono (tabela 2), incluindo propriedades antifadiga, ação terapêutica contra comportamentos maníacos, e melhora na produção de testosterona e sobrevivência sob condições estressantes, destacando seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos (Leem et al, 2020; Kang et al, 2021; Chung et al, 2024).

Tabela 2: Principais características encontradas nos estudos selecionados

Autor	Metodologia	Conclusão
Leem et al, 2020	O estudo avaliou o efeito do <i>Panax ginseng</i> em comportamentos hiperativos/impulsivos em ratos machos Sprague-Dawley privados de sono REM por 48 horas. Os ratos foram tratados com <i>Panax ginseng</i> (200 mg/kg) por quatro dias, começando dois dias antes do início da privação de sono. A análise dos genes diferencialmente expressos no córtex pré-frontal dos ratos tratados com ginseng foi realizada por meio de sequenciamento de RNA (RNA-seq). A fosforilação da subunidade NR2A do receptor NMDA foi avaliada para entender o mecanismo molecular do ginseng contra comportamentos maníacos induzidos pela privação de sono.	A administração de ginseng em ratos privados de sono reduziu comportamentos maníacos, como hiperatividade locomotora e impulsividade. Além disso, o ginseng melhorou a expressão de genes relacionados à sinapse glutamatérgica, sugerindo que pode modular vias neuroquímicas associadas a transtornos de humor induzidos pela privação de sono.
Kang et al, 2021	Envolveu camundongos machos BALB/c que foram submetidos a ciclos periódicos de privação de sono, forçando-os a ficar acordados por dois dias seguidos, seguidos por um dia de sono normal, por um total de seis ciclos. Os camundongos receberam diferentes doses de KRG (0, 100, 200, ou 400 mg/kg) ou ácido ascórbico como controle. Após todos os ciclos, os testes de rotarod e força de preensão foram realizados e, em seguida, as alterações relacionadas aos parâmetros relacionados ao estresse e aos neurotransmissores no soro e no tecido cerebral foram avaliadas.	Os resultados indicaram que o KRG melhorou significativamente o desempenho físico e reduziu comportamentos de fadiga. O KRG modulou neurotransmissores como serotonina e dopamina, além de atenuar os níveis de corticosterona, sugerindo um papel na melhoria da fadiga central associada à privação de sono crônica.

Autor	Metodologia	Conclusão
Chung et al, 2023	No modelo in vitro, células de Leydig de camundongo foram expostas a diferentes concentrações de GBE, com a avaliação dos níveis de genes e proteínas relacionados à esteroidogênese e à testosterona, utilizando técnicas como western blotting, qRT-PCR e ensaio imunoenzimático (ELISA). Em um modelo in vivo, camundongos C57BL/6J injetados com lipopolissacarídeo também tiveram a expressão de genes e proteínas esteroidogênicos e os níveis de testosterona analisados.. Os camundongos receberam placebo ou GBE (0, 50 ou 100 mg/kg) de GBE por cinco dias antes de serem submetidos à privação paradoxal do sono.	Os resultados mostraram que o ginseng pode ter um efeito benéfico na manutenção dos níveis de testosterona, especialmente em condições de estresse e fadiga, promovendo a saúde reprodutiva e o bem-estar geral. O ginseng parece influenciar vias hormonais e antioxidantes, ajudando a mitigar os efeitos do envelhecimento na produção de testosterona.

4. DISCUSSÃO

4.1. PROPRIEDADES NA MODULAÇÃO COMPORTAMENTAL

Este estudo revelou que o PG pode atenuar comportamentos maníacos em ratos submetidos à PS, um modelo amplamente utilizado para simular estados maníacos. A análise molecular realizada no córtex pré-frontal dos ratos PS tratados com PG indicou que o ginseng alterou significativamente a expressão de genes relacionados à sinapse glutamatérgica e à via de dependência de anfetamina. O ginseng reverteu a diminuição na expressão dos genes Slc1a2 e Slc1a3, responsáveis pela captação de glutamato, e também normalizou a superexpressão do gene Arc, relacionado à plasticidade sináptica. Além disso, o tratamento com PG inibiu a fosforilação da subunidade NR2A do receptor NMDA (Leem et al, 2020). Dessa forma, é observado uma potencial ação moduladora sobre a neurotransmissão glutamatérgica, uma via crucial na excitabilidade neuronal e nos comportamentos hiperativos observados em transtornos psiquiátricos, como o transtorno bipolar (TPB). O estudo corroborou que comportamentos hiperativos e impulsivos, característicos de estados maníacos em pacientes com TPB, foram reproduzidos nos ratos SD, e o tratamento com PG reduziu significativamente esses comportamentos. Além dos efeitos comportamentais, o ginseng também mostrou impacto na regulação da transmissão dopaminérgica, incluindo a inibição da liberação de dopamina e sua ligação aos receptores, o que pode explicar parcialmente seus efeitos em estados maníacos (Ino et al, 2022).

Através da análise de RNA-seq, foi observado que o PG modulou positivamente genes como Slc1a2 e Slc1a3, que codificam transportadores de glutamato, e regulou negativamente a expressão de Arc, relacionado à plasticidade sináptica. Esse achado sugere que o PG pode reduzir a atividade sináptica exacerbada pela privação de sono, restaurando o equilíbrio no sistema glutamatérgico. A regulação desses transportadores é crucial, pois níveis elevados de glutamato são associados a transtornos psiquiátricos como a mania, e a restauração da homeostase glutamatérgica pode ser um dos mecanismos pelos quais o ginseng exerce seus efeitos terapêuticos (Ino et al, 2022).

Por fim, o estudo revelou que o PG inibe a fosforilação da subunidade NR2A do receptor NMDA, uma modificação que pode potencializar a corrente do receptor e contribuir para a hiperatividade sináptica. Essa regulação sugere que o PG atua como um modulador da neurotransmissão excitatória, estabilizando a função sináptica e prevenindo a excitação excessiva característica de estados maníacos. Esses achados fornecem novas perspectivas sobre os mecanismos moleculares pelos quais o *Panax ginseng* pode exercer efeitos terapêuticos em transtornos psiquiátricos, especialmente na regulação da neurotransmissão glutamatérgica e dopaminérgica (Leem et al, 2020).

4.2. PROPRIEDADES ANTI FADIGA

O estudo de Kang et al, 2021 investigou os efeitos antifadiga do Ginseng Vermelho Coreano (KRG) e apresentou resultados positivos ao submeter camundongos a ciclos crônicos de privação de sono (SD). A SD induziu hiperatividade de serotonina (5-HT) no cérebro, um mecanismo amplamente aceito para explicar a fadiga central. Estudos prévios relataram que a hiperatividade de 5-HT está associada à fadiga grave, como a Síndrome da Fadiga Crônica (SFC), e a injeção de precursores de serotonina pode causar exaustão motora. Ao mimetizar a insuficiência de sono observada em estilos de vida modernos, constatamos que a SD crônica prejudicou significativamente o desempenho físico dos camundongos e triplicou os níveis de 5-HT no núcleo do rafe (RN). Além disso, houve depleção de corticosterona no soro, característica da fadiga central severa (Kang et al, 2021).

A relação entre fadiga crônica e baixa capacidade de exercício é amplamente conhecida, especialmente no caso da SFC, em que pacientes apresentam fadiga intensa após atividades cotidianas. A disfunção neural central, refletida pela hiperatividade de 5-HT, interfere diretamente na função muscular, inibindo contrações proprioceptivas. O tratamento

com KRG mostrou-se eficaz ao melhorar o desempenho físico dos camundongos tanto em condições normais quanto após a privação de sono. O KRG também foi capaz de normalizar os níveis elevados de 5-HT e TPH2, uma enzima crucial na síntese de serotonina, sugerindo que sua ação antifadiga ocorre através da regulação da recaptação de serotonina. A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), comum em indivíduos com fadiga crônica, resulta em baixos níveis de cortisol e disfunção do receptor de glicocorticoide (GR), agravando os sintomas de fadiga. O tratamento com KRG reverteu significativamente essas alterações, normalizando os níveis de corticosterona e restaurando a função do GR no hipotálamo. Além disso, o KRG promoveu a expressão de BDNF, um fator neurotrófico crucial para a saúde neuronal, sugerindo que o ginseng pode não apenas aliviar a fadiga, mas também apoiar a regeneração neuronal (Kang et al, 2021).

Na sociedade contemporânea, distúrbios do sono são uma realidade para uma grande parcela da população. O acúmulo de serotonina no SNC, decorrente da falta de sono, leva a sintomas de letargia e exaustão, enquanto a redução de dopamina, também associada à SD, diminui a motivação e a excitação. O KRG foi eficaz ao restaurar os níveis de dopamina e a expressão de TH, uma enzima envolvida na síntese de dopamina, equilibrando os níveis neuroquímicos (Ross, 2022).

Embora o KRG tenha se mostrado promissor como agente antifadiga, mais estudos são necessários para identificar os componentes específicos do ginseng responsáveis por seus efeitos e avaliar sua eficácia em humanos com fadiga central grave. Portanto, as descobertas do estudo de Kang et al, 2021 indicam que o KRG pode ser uma intervenção terapêutica valiosa, especialmente em condições de fadiga associadas à desregulação do eixo HPA e à neuroquímica alterada.

4.3. MANUTENÇÃO DA TESTOSTERONA

O extrato de ginseng (GBE) mostrou potencial promissor ao estimular a produção de testosterona por meio da regulação de genes esteroideogênicos chave, como STAR, CYP11A1 e CYP17A1. Esses genes desempenham papéis essenciais na síntese de hormônios esteróides, incluindo a testosterona, e foram positivamente modulados em modelos de camundongos submetidos a estresse físico e mental. A capacidade do GBE de aumentar a produção endógena de testosterona sugere que ele pode ser uma alternativa viável e segura para o

tratamento do LOH, ao contrário da reposição hormonal exógena, que apresenta riscos à saúde (Chung et al, 2023).

Embora os resultados deste estudo sejam encorajadores, ainda é necessário cautela ao considerar o uso de GBE em humanos. Estudos adicionais são essenciais para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo, além de estabelecer doses apropriadas e identificar possíveis efeitos colaterais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resultado desse trabalho de revisão indica que o *Panax ginseng* apresenta potenciais efeitos benéficos na modulação do sono, na redução da fadiga e na regulação dos níveis de testosterona. Além disso, o ginseng mostrou-se promissor na melhora de comportamentos associados à mania em modelos de privação de sono, destacando-se pela regulação da neurotransmissão glutamatérgica. Portanto, estudos em humanos se torna um novo desafio para considerar seu efeito terapêutico, com o objetivo de tornar seu uso viável em novas terapias.

REFERÊNCIAS

- ATWOOD, Molly E. Effects of sleep deficiency on risk, course, and treatment of psychopathology. *Clinics in Chest Medicine*, v. 43, n. 2, p. 305-318, 2022.
- CHUNG, H. J. et al. Korean Ginseng Berry Extract Enhances the Male Steroidogenesis Enzymes In Vitro and In Vivo. *World Journal of Men's Health*, v. 41, n. 2, p. 446-459, 2023. doi: 10.5534/wjmh.220075.
- GOHARI, Amir et al. Sleep deficiency: epidemiology and effects. *Clinics in Chest Medicine*, v. 43, n. 2, p. 189-198, 2022.
- HAN, Zhengyun; YANG, Xingmao; HUANG, Shuiqing. Sleep deprivation: A risk factor for the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Heliyon*, 2024.
- HEATHER, E.; ROSS. Neurotransmitters and neuropharmacology of sleep/wake regulations. In: _____. *Handbook of Sleep Disorders*. 17-29, 2022. doi: 10.1016/b978-0-12-822963-7.00291-7.
- INO, Hiroyasu et al. Glutamatergic neurometabolite levels in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, v. 8, n. 2, p. 140-150, 2023.

- KANG, J. Y. et al. Korean Red Ginseng Ameliorates Fatigue via Modulation of 5-HT and Corticosterone in a Sleep-Deprived Mouse Model. *Nutrients*, v. 13, n. 9, p. 3121, 2021. doi: 10.3390/nu13093121.
- LEEM, K. H. et al. Antimania-Like Effect of Panax ginseng Regulating the Glutamatergic Neurotransmission in REM-Sleep Deprivation Rats. *Biomed Research International*, 2020. doi: 10.1155/2020/3636874.
- RIEMANN, Dieter. Sleep deprivation/sleep restriction and shift work. *Journal of Sleep Research*, v. 28, n. 3, p. e12879, 2019.
- SHERGIS, Johannah L. et al. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review. *Phytotherapy Research*, v. 27, n. 7, p. 949-965, 2013.
- STANWORTH, R. D.; JONES, T. H. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clinical Interventions in Aging*, v. 3, n. 1, p. 25-44, 2008. doi: 10.2147/cia.s190.
- SU, Liang et al. Effect of partial and total sleep deprivation on serum testosterone in healthy males: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, v. 88, p. 267-273, 2021.

CAPÍTULO XV

USO DA *MOURIRI PUSA* E *ELLIPTICA* NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS GÁSTRICOS: REVISÃO DE LITERATURA

USE OF *MOURIRI PUSA* AND *ELLIPTICA* IN THE TREATMENT OF GASTRIC DISORDERS: LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-15

Isadora Porto de Andrade¹
Maria Helena da Silva Pitombeira²
Madna Costa Freitas³
Iara Késsila Milhome Vasconcelos⁴
Renê Felipe de Freitas⁵
Gislei Frota Aragão⁶
Edna Maria Camelo Chaves⁷

¹ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Bióloga pela Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Graduando em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁶ Professor Adjunto da Faculdade de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁷ Professora Adjunta da Faculdade de Enfermagem. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O uso de plantas medicinais é antigo e amplamente disseminado. A *Mouriri pusa*, da família Melastomataceae, é usada popularmente para tratar gastrite e úlceras gástricas. Este estudo revisa a literatura sobre seus efeitos no tratamento de distúrbios gastrointestinais. Foi realizada uma revisão integrativa com a pergunta norteadora: quais as evidências científicas sobre o uso da *Mouriri pusa* e *elliptica* no tratamento de distúrbios gástricos? Foram pesquisadas as bases PubMed, Science Direct, Medline e Google Acadêmico, usando descritores: *Mouriri pusa*; *mouriri elliptica*; *gastric*; *gastroprotective*; *gastric disease* e *digestive tract disorders* e auxiliada pelo operador booleano “AND”, selecionando estudos em inglês, português e espanhol de 2000 a 2024. Dos 1.874 artigos encontrados, 5 atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados mostram que extratos de *Mouriri pusa*, ricos em flavonoides e taninos, possuem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e citoprotetoras. Os flavonoides promovem a proliferação celular e a angiogênese, enquanto os

taninos formam uma barreira protetora, facilitando a regeneração tecidual e prevenindo danos. Não foram observados efeitos tóxicos em modelos animais. Os estudos sugerem a segurança do uso prolongado da planta, o que reforça seu potencial como tratamento natural para distúrbios gástricos com menos riscos e efeitos colaterais.

Palavras-chave: *Mouriri pusa*. Distúrbios gástricos. Flavonoides. Gastroproteção

ABSTRACT

The use of medicinal plants is ancient and widely spread. *Mouriri pusa*, from the Melastomataceae family, is popularly used to treat gastritis and gastric ulcers. This study reviews the literature on its effects in treating gastrointestinal disorders. An integrative review was conducted with the guiding question: what is the scientific evidence regarding the use of *Mouriri pusa* and *elliptica* in the treatment of gastric disorders? The databases PubMed, Science Direct, Medline, and Google Scholar were searched using descriptors: *Mouriri*

pusa; mouriri elliptica; gastric; gastroprotective; gastric disease; and digestive tract disorders, aided by the Boolean operator “AND,” selecting studies in English, Portuguese, and Spanish from 2000 to 2024. Of the 1,874 articles found, 5 met the inclusion criteria. The results show that Mouriri pusa extracts, rich in flavonoids and tannins, have antioxidant, anti-inflammatory, and cytoprotective activities. Flavonoids promote cell proliferation and angiogenesis, while tannins form a protective

barrier, facilitating tissue regeneration and preventing damage. No toxic effects were observed in animal models. The studies suggest the safety of prolonged use of the plant, reinforcing its potential as a natural treatment for gastric disorders with fewer risks and side effects.

Keywords: *Mouriri pusa. Gastric disorders. Flavonoids. Gastroprotection.*

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é milenar e comum no mundo todo como medicamentos ou rituais religiosos (Firenzuoli, Gori e Neri, 2005; Li e Ohizumi, 2004). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 80% da população mundial use plantas medicinais, e principalmente em países em desenvolvimento (Farnsworth e Morri, 1976; Gurib- Fakim, 2006).

A *Mouriri pusa* planta pertencente à família *Melastomataceae*, é uma árvore de porte pequeno medindo entre 5 e 7 metros, encontrada no cerrado brasileiro é popularmente conhecida como “jabuticaba do mato”, “puça preto” ou “manapuçu”. (Taylor D N, Blaser M J., 1991; Grob G N., 2003). Estudos mostram que seu uso popular do chá das folhas é voltado para o tratamento de gastrite e úlceras gástricas, doenças comuns na parcela da população usuária de anti-inflamatórios não esteróides, tabaco e álcool, além de agravar as condições de estresse. (Taylor e Blaser, 1991; Grob, 2003).

Além dos efeitos gastroprotetores ao gênero *Mouriri* são atrelados efeitos como anticancerígenos, anti parasitários, antimicrobiano, antioxidante, protetores contra o HIV, citoprotetores, pró cicatrizantes e anti ulcerativo (Calderón et al., 2000; Frankel e Berenbaum, 1999; Arantes *et al.*, 2005; Mesa *et al.*, 2016; Munteanu e Apetrei, 2021).

A úlcera é uma lesão profunda na mucosa intestinal na qual ocorre destruição dos tecidos epiteliais, conjuntivos e músculo liso, assim como vasos e nervos (Milani e Calabrò, 2001). Envolvidos no processo causador da úlcera gástrica temos a aspirina, fármaco amplamente utilizado para tratar inflamação, febre e dor, assim como artrite reumatoide e problemas cardiovasculares (Simmons, Botting e Timothy, 2004; Fornai *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2011). O processo de formação das úlceras pelo uso de aspirina ocorre devido a inibição da formação das prostaglandinas que são produzidas mediante a atividade enzimática da Ciclooxigenase-1 (COX-1) com o ácido aracônico favorecendo a proteção da mucosa gástrica

de diversos tipos agressores (Takeuchi e Amagase, 2018). A COX-1 é expressa no estômago e tem a função de produzir as prostaglandinas que vão proteger a mucosa gástrica, enquanto a COX-2 é a sua isoforma induzível que está envolvida em processos inflamatórios e é responsável também pela produção de prostaglandinas que são relacionadas a processos de cicatrização das úlceras gástricas (Takeuchi K, Amagase K., 2018)

Neste contexto objetivou-se identificar por meio da literatura quais os efeitos das plantas *Mouriri pusa* e *elliptica* no tratamento de problemas gastrointestinais.

2. METODOLOGIA

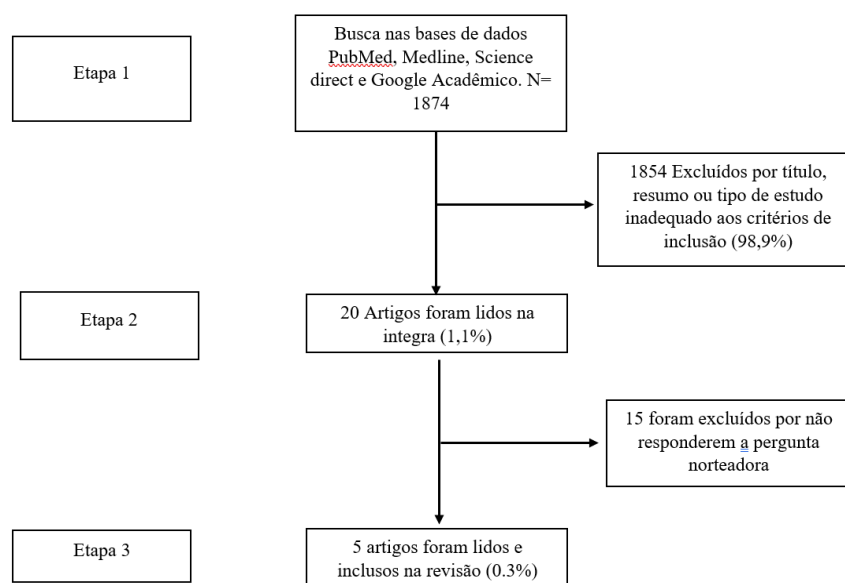
Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, método que possibilita identificar e sintetizar resultados de estudos sobre determinado tema, ampliando e aprofundando o conhecimento sobre o objeto de estudo (Gomes, 2017). Foram seguidas as seguintes etapas: identificação do problema (definindo o tema da revisão em forma de questão, denominada pergunta PICO ou norteadora); seleção da amostra, definição das características da pesquisa (categorização dos estudos e da coleta de dados); análise dos estudos incluídos na revisão, identificando similaridades e conflitos; discussão e interpretação dos resultados; apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Ganong, 1987; Whitemore e Knafl, 2005).

Para a elaboração desta revisão integrativa, partiu-se da pergunta: Quais são as evidências científicas sobre o uso das plantas *Mouriri pusa* e *Mouriri elliptica* no tratamento de distúrbios gástricos? Para a busca nos bancos de dados selecionados (*National Library of Medicine* –PubMed; *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* – Lilacs; *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – Medline, *Science Direct* e *Google Acadêmico*), utilizou-se as seguintes palavras-chave padronizadas em inglês: *Mouriri pusa*; *mouriri elliptica*; *gastric*; *gastroprotective*; *gastric disease* e *digestive tract disorders*, com auxílio do operador booleano “AND”.

A seleção da amostra inicial adotou como critérios de inclusão artigos que trouxessem em seus títulos ou resumos elementos sobre utilização da *Mouriri pusa* no tratamento de distúrbios do trato digestório, encontrados nas literaturas nacional e internacional, publicados nos anos de 2000 a 2024, nos idiomas português e inglês. Foram excluídas teses de dissertação e revisões. Com isso, a amostragem constituiu-se de 1.874 artigos, sendo 22 encontrados na base de dados PubMed, 1.706 no Google Acadêmico, 23 na Medline e 123 na Science Direct

com aplicação dos filtros de idioma e data. Foram excluídos 1.854 pelas seguintes causas: as plantas só aparecem como citação, títulos ou resumos não se adequam à pergunta tema, por se tratar de revisões, teses de dissertação e doutorado, restando 20 artigos (Figura 1). Todos esses foram lidos na íntegra e 15 foram excluídos por não responderem a à pergunta. Por meio da análise 5 artigos foram estabelecidos como corpus de análise, sendo os 5 da base de dados PubMed (Figura 1). Fez-se a leitura criteriosa de cada artigo, observando essas categorias, podendo o mesmo artigo estar presente em mais de uma seção.

Figura 1: Fluxograma referente à busca de dados



Fonte: Autoria Própria

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 5 artigos selecionados sobre o uso da *Mouriri pusa* e *elliptica*, podemos convergir os assuntos para prevenção e tratamento de úlceras gástricas, onde observamos uma série de aspectos relacionados à eficácia antioxidante, anti-inflamatória, citoprotetora e de regeneração tecidual. Os artigos foram organizados em uma tabela com as colunas “Autor e ano”; “Planta/Parte da Planta/Extração”; “Dose e via de administração”; “Animal/ indução” e “Efeitos terapêuticos” (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados encontrados na literatura. NEM:N-etilmaleimida; L-NAME:Éster metílico de N-nitro-l-arginina; NO:Óxido nítrico; SH:sulfídrico da mucosa ;COX-2: ciclooxigenase-2

AUTOR E ANO	PLANTA/ PARTE DA PLANTA / EXTRAÇÃO	DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL/ INDUÇÃO	EFEITOS TERAPÊUTICOS
Andreo <i>et al.</i> , 2006	<i>Mouriri pusa</i> / Folhas/ Extrato metanólico (MeHO) e diclorometânico (DCM)	MeHo: 250,500,1000 e 5000 mg/kg (usado no teste de toxicidade aguda) - oral; única dose DCM: 250, 500, 1000 mg/kg- oral; única dose	Camundongos Swiss machos ou Ratos Wistar machos Úlcera por estresse de hipotermia; Úlcera de shay; Úlcera induzida por etanol puro pré tratado com NEM ou L-NAME.	O estudo mostra que o MeHO apresentou efeitos anti ulcerativos, dado pelo aumento do mecanismo de defesa gástrico frente a um agressor, como visto o aumento da produção de NO e SH para atenuar o processo. Avaliações fitoquímicas mostram a presença de taninos, catequinas e flavonóides no extrato MeHO, O extrato MeHO não apresentou toxicidade aguda, mostrando ser uma planta promissora no tratamento de úlceras gástricas
Moleiro <i>et al.</i> , 2009	<i>Mouriri elliptica</i> / Folhas/ Extrato metanólico (ME) e fração de acetato de etil (EAF)	ME: 125, 250, 500 mg/kg - oral; única dose) EAF: 25,50,100 mg/kg - oral; única dose	Camundongos Swiss albino macho e fêmea ou Ratos Wistar machos. Úlcera induzida por etanol puro (podendo ser pré tratados com NEM ou L-NAME) ou induzidas por anti-inflamatórios não esteróides; modelo de Úlcera de shay	Apresenta efeito gastroprotetor e ação imunomodulatória. Tem a habilidade de combater a <i>H. pylori</i> , mantendo os níveis de prostaglandina 2 e ativando a expressão da COX-2, estimulando a proliferação de fatores que estabilizam a mucosa Gástrica

AUTOR E ANO	PLANTA/ PARTE DA PLANTA / EXTRAÇÃO	DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL/ INDUÇÃO	EFEITOS TERAPÊUTICOS
Vasconcelos <i>et al.</i> , 2008	<i>Mouriri pusa</i> / Folhas/ Extrato Metanólico (MeHO)	MeHO: 250 mg/kg - Via oral uma vez ao dia por 14 ou 30 dias (menor dose efetiva prevista no estudo de Andreo <i>et al.</i> , 2006)	Ratos Wistar macho Úlcera induzida por ácido acético	MeOH da <i>Mouriri pusa</i> foi eficaz na cicatrização de úlceras em ratos após 14 ou 30 dias de tratamento. A cicatrização foi evidenciada principalmente pelo aumento da mucosa regenerativa, indicando maior proliferação celular. A produção de muco melhorou, especialmente após 30 dias, com a mobilização de mastócitos e neutrófilos, importantes para a regeneração da área lesionada. Não foram observados efeitos tóxicos em alguns parâmetros bioquímicos, indicando segurança e eficácia apoiando futuros estudos em polulação
Vasconcelos <i>et al.</i> , 2010	<i>Mouriri pusa</i> / Folha / Fração de flavonóides e taninos da extração metanólica	Flavonoides: 25, 50 e 100 mg/kg (oral, dose única). * 25 mg/kg uma vez ao dia por 14 dias. Taninos: 25, 50 e 100 mg/kg (oral, dose única). * 50 mg/kg uma vez ao dia por 14 dias.	Rato Wistar macho Úlcera induzida por etanol puro ou ácido acético Teste subagudo de toxicidade	Ambas frações tem efeito citoprotetor e cicatrizante em úlceras gástricas (redução de úlceras e modelo agudo e aumento da mucosa regenerativa no modelo de 14 dias) <u>Flavonoides</u> : Podem atuar como anti-inflamatória, indutores de angiogênese e promover proliferação celular, <u>Taninos</u> : Pode formar uma barreira mecânica para proteger a mucosa de úlceras e facilitar cicatrização Sem efeitos toxicológicos com as frações

AUTOR E ANO	PLANTA/ PARTE DA PLANTA / EXTRAÇÃO	DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL/ INDUÇÃO	EFEITOS TERAPÊUTICOS
Bonacorsi et al., 2013	<i>Mouriri pusa</i> ; <i>Alchornea glandulosa</i> ; <i>Alchornea triplinervia</i> ; <i>Anacardium humile</i> ; <i>Byrsonima basiloba</i> ; <i>Byrsonima intermedia</i> ; <i>Davilla elliptica</i> ; <i>Qualea grandiflora</i> ; <i>Qualea parviflora</i> ; <i>Qualea multiflora</i> ; Folha / Extração metanólica	Mouriri pusa: 5, 50 e 100 µg/mL	Rattus norvegicus macho Cepa de Helicobacter Pylori, condições de cultura e Ensaio de quimioluminescência a Luminol; Quimioluminescência dependente de luminol para determinação da reatividade antioxidante total de extratos	Mostrou na menor dose inatividade no “burst” oxidativo causado por neutrófilos induzidos por H.pylori, já na maior dose inibiu 93% dele indicando uma boa capacidade antioxidante nessas condições Estudo ressalta presença de flavonoides e taninos, biomoléculas que ajudam na cicatrização e redução dos estresses oxidativo

Fonte: Autoria Própria.

Os achados dos estudos revelam o extrato das folhas de *Mouriri pusa*, ricos em flavonoides e taninos, demonstram forte atividade antioxidante, desempenhando um papel crucial na proteção da mucosa gástrica. Esses compostos atuam na captura de espécies reativas de oxigênio (ROS), que estão envolvidas na progressão do dano gástrico. Em modelos experimentais, foi observado que as frações de flavonoides, em doses de 50 mg/kg, e os taninos, em doses de 25 mg/kg, foram capazes de reduzir significativamente o estresse oxidativo no ambiente gástrico (Vasconcelos et al., 2010; Bonacorsi et al., 2013).

Os experimentos com úlceras induzidas por etanol mostraram que a fração de flavonóides a uma dose de 50 mg/kg apresentou uma significativa redução da área de lesão na mucosa gástrica, indicando forte efeito gastroprotetor. Esse efeito foi associado ao aumento da secreção de muco gástrico, que protege a mucosa do contato direto com agentes nocivos como o ácido clorídrico e a pepsina. A fração de taninos, mesmo em uma dose menor de 25 mg/kg, também apresentou notável proteção, formando uma barreira mecânica que impediu a penetração de agentes lesivos na mucosa (Vasconcelos et al., 2008).

Diante disso, de acordo com a literatura, o extrato de *Mouriri pusa* pode prevenir lesões ulcerosas através da redução do estresse oxidativo e do reforço das defesas da mucosa gástrica.

Outro ponto que chama atenção são os efeitos de regeneração ulcerativa e cicatrizante de lesões. Em modelos de úlceras induzidas por ácido acético, tanto as frações de flavonóides quanto as de taninos mostraram uma melhora significativa no processo de cicatrização. A fração de flavonóides foi particularmente eficaz em estimular a proliferação celular na mucosa gástrica, evidenciada pelos altos níveis de expressão do marcador PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferação Celular), que é um indicador de regeneração tecidual, e por aumentar a angiogênese, formação de novos vasos essencial para reparação da área lesionada, processo verificado através do aumento da expressão do gene CXR4, marcador de crescimento endotelial (Vasconcelos *et al.*, 2010; Bonacorsi *et al.*, 2013).

A atividade anti-inflamatória também esteve presente nos estudos com a fração de flavonóides, que mostrou uma redução significativa da expressão de COX-2 (ciclooxigenase-2), enzima associada à produção de prostaglandinas, mediadores do processo inflamatório. Isso sugere que os flavonoides não apenas protegem o estômago dos danos iniciais, mas também ajudam a reduzir a inflamação durante o processo de cicatrização (Vasconcelos *et al.*, 2010). O extrato metanólico também apresentou efeito no aumento de óxido nítrico gástrico, indicando início precoce de mediadores anti-inflamatórios no sítio inflamado. Essa redução na inflamação pode ajudar a acelerar a cura de úlceras e reduzir a dor associada (Moleiro *et al.*, 2009; Andreo *et al.*, 2006; Vasconcelos *et al.*, 2008; Vasconcelos *et al.*, 2010).

A presença da avaliação de toxicidade em modelos agudos (dose única), subcrônicos (14 dias) e crônicos (30 dias) também esteve presente e em termos de segurança, os estudos indicam que nenhum efeito adverso foi observado nos ratos tratados com as frações e o extrato de *Mouriri pusa* (Andreo *et al.*, 2006). Não houve alterações nos pesos dos órgãos (coração, fígado, rins, pulmões e baço), e os marcadores bioquímicos de função hepática e renal (transaminase glutâmica oxalacética, transaminase glutâmica pirúvica, gama glutamil transferase uréia e creatinina) permaneceram dentro dos níveis normais (Vasconcelos *et al.*, 2010). Isso sugere um alto potencial terapêutico para o uso em humanos, com um perfil de segurança promissor.

Os artigos do estudo fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de novos tratamentos naturais para gastrite e úlceras, mostrando que as plantas *Mouriri Pusa* e *elliptica* oferecem promissoras alternativas terapêuticas. Para isso é necessário início de estudos com a população a fim de delimitar dose segura e qual tipo de extração utilizar, material que falta na literatura atual, sendo uma das principais lacunas do uso terapêutico dessas plantas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo foi desenvolvido a partir da pergunta norteadora: “Quais são as evidências científicas sobre o uso das plantas *Mouriri pusa* e *Mouriri elliptica* no tratamento de distúrbios gástricos?” Com base nos artigos selecionados, observa-se que os extratos dessas plantas, ricos em flavonoides e taninos, apresentam potencial terapêutico na prevenção e tratamento de úlceras gástricas, evidenciando efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e citoprotetores, capazes de proteger a mucosa gástrica e acelerar a cicatrização de lesões.

As frações de Flavonoides promovem proliferação celular e angiogênese, além de reduzirem a inflamação pela inibição da COX-2. Já a fração de taninos formam uma barreira física que protege o tecido lesionado ao mesmo tempo que promovem a regeneração tecidual e aceleram o processo de cicatrização de úlceras já existentes.

Além disso, os estudos indicam uma maior segurança do uso prolongado desses extratos, sem efeitos tóxicos observados em modelos animais, o que reforça o potencial como uma alternativa natural para o tratamento de distúrbios gástricos com menos riscos e efeitos colaterais. No entanto, apesar dos resultados promissores em modelos animais, são necessários ensaios clínicos em humanos para validar a eficácia e segurança do uso de *Mouriri* em terapias para úlceras gástricas.

REFERÊNCIAS

- ANDREO, M. A. et al. Effect of *Mouriri pusa* extracts on experimentally induced gastric lesions in rodents: Role of endogenous sulfhydryls compounds and nitric oxide in gastroprotection. **Journal of ethnopharmacology**, v. 107, n. 3, p. 431–441, 2006.
- ARANTES, V. P. et al. Plantas do cerrado brasileiro com atividade contra *Mycobacterium fortuitum*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 3, 2005.
- BONACORSI, C. et al. Comparison of Brazilian plants used to treat gastritis on the oxidative burst of *Helicobacter pylori*-stimulated neutrophil. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**, v. 2013, p. 1–8, 2013.
- CALDERON, Angela I. et al. Forest plot como ferramenta para demonstrar o potencial farmacêutico de plantas em uma floresta tropical do Panamá. **Economic Botany**, p. 278-294, 2000.
- FARNSWORTH, Norman R.; RW, MORRIS. Higher plants: the sleeping giant of drug development. 1976.
- FIRENZUOLI, Fabio; GORI, Luigi; NERI, Daniele. Fitoterapia clinica: opportunità e problematiche. **Annali dell'Istituto superiore di sanità**, v. 41, n. 1, p. 27-33, 2005.

- FORNAL, Matteo et al. Mecanismos de proteção pelo pantoprazol contra danos à mucosa gástrica induzidos por AINEs. **Arquivos de farmacologia de Naunyn-Schmiedeberg**, v. 372, p. 79-87, 2005.
- FRANKEL, Steven; BERENBAUM, maio. Efeitos do regime de luz no conteúdo antioxidante da folhagem em uma comunidade de floresta tropical 1. **Biotropica**, v. 31, n. 3, p. 422-429, 1999.
- GROB, Gerald N. The rise of peptic ulcer, 1900-1950. **Perspectives in biology and medicine**, v. 46, n. 4, p. 550-566, 2003.
- GURIB-FAKIM, Ameenah. Plantas medicinais: tradições de ontem e medicamentos de amanhã. **Aspectos moleculares da medicina**, v. 27, n. 1, p. 1-93, 2006.
- LI, Yushan; OHIZUMI, Yasushi. Search for constituents with neurotrophic factor-potentiating activity from the medicinal plants of Paraguay and Thailand. **Yakugaku Zasshi**, v. 124, n. 7, p. 417-424, 2004.
- MESA, Karen et al. Seasonal trends of starch and soluble carbohydrates in fruits and leaves of 'Abbé Fétel' pear trees and their relationship to fruit quality parameters. **Scientia Horticulturae**, v. 211, p. 60-69, 2016.
- MILANI, Stefano; CALABRÒ, Antonio. Papel dos fatores de crescimento e seus receptores na cicatrização de úlceras gástricas. **Microscopy Research and Technique**, v. 53, n. 5, p. 360-371, 2001.
- MOLEIRO, F. C. et al. Mouriri elliptica: Validation of gastroprotective, healing and anti-Helicobacter pylori effects. **Journal of ethnopharmacology**, v. 123, n. 3, p. 359-368, 2009.
- MUNTEANU, Irina Georgiana; APETREI, Constantin. Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 7, p. 3380, 2021.
- SIMMONS, Daniel L.; BOTTING, Regina M.; HLA, Timothy. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Pharmacological reviews**, v. 56, n. 3, p. 387-437, 2004.
- TAKEUCHI, Koji; AMAGASE, Kikuko. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E2 and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. **Current pharmaceutical design**, v. 24, n. 18, p. 2002-2011, 2018.
- TAYLOR, David N.; BLASER, Martin J. A epidemiologia da infecção por Helicobacter pylori. **Epidemiologic reviews**, v. 13, p. 42-59, 1991.
- VASCONCELOS, P. C. P. et al. Studies of gastric mucosa regeneration and safety promoted by Mouriri pusa treatment in acetic acid ulcer model. **Journal of ethnopharmacology**, v. 115, n. 2, p. 293-301, 2008.
- VASCONCELOS, P. C. P. et al. Effect of Mouriri pusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. **Journal of ethnopharmacology**, v. 131, n. 1, p. 146-153, 2010.
- WANG, Zhongzhi et al. Efeitos protetores do gengibre contra úlceras gástricas induzidas por aspirina em ratos. **Yonago acta medica**, v. 54, n. 1, p. 11, 2011.
- ZAYACHKIVSKA, O. S. et al. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. **Journal of Physiology and Pharmacology. Supplement**, v. 56, n. 1, p. 219-231, 2005.

CAPÍTULO XVI

BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS DA CURCUMINA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM PANORAMA GERAL DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

THERAPEUTIC BENEFITS OF CURCUMIN IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: AN OVERVIEW OF PRECLINICAL STUDIES

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-16

Maria Helena da Silva Pitombeira¹

Renê Felipe de Freitas²

Madna Costa Freitas³

Iara Késsila Milhorne Vasconcelos⁴

Isadora Porto de Andrade⁵

Edna Maria Camelo Chaves⁶

Gislei Frota Aragão⁷

^{1,3,5} Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduando do curso de Ciências Biológicas – UECE

⁴ Bióloga graduada pela Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁶ Professora Adjunta do curso de Enfermagem – UECE

⁷ Professor Adjunto do curso de Medicina – UECE

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é compreendido como um conjunto de alterações neurodesenvolvimentais caracterizadas por prejuízos de comunicação e interação social e pela presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento. Advindo de uma etiologia ainda não totalmente compreendida, o TEA tem despontado com uma das grandes preocupações em saúde do século devido ao número crescente de novos diagnósticos e pela carência de abordagens farmacológicas eficientes que possam fornecer uma melhor qualidade de vida para os pacientes com diagnóstico de Autismo. Neste contexto, pesquisadores têm investido em tratamentos alternativos, como é o caso das suplementações preparadas a partir de compostos bioativos de plantas. Neste cenário, a curcumina surgiu como uma possibilidade de terapêutica natural dada suas ações anti-inflamatórias e antioxidantes. Os estudos pré-clínicos em modelos animais realizados até o momento encontraram resultados relevantes em melhora de alterações de comportamento e de biomarcadores de estresse oxidativo. Entretanto, estudos clínicos ainda são necessários com o fito de

fornecer mais robustez aos achados e permitir o estabelecimento de protocolos mais homogêneos, a fim de garantir eficácia e segurança ao uso da curcumina como tratamento para o Transtorno do Espectro Autista.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Curcumina. Estudos pré-clínicos. Plantas medicinais.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is understood as a set of neurodevelopmental alterations characterized by impairments in communication and social interaction, along with the presence of restricted and repetitive patterns of behavior. Emerging from an etiology that is not yet fully understood, ASD has become one of the major health concerns of the century due to the increasing number of new diagnoses and the lack of effective pharmacological approaches that can provide a better quality of life for individuals diagnosed with Autism. In this context, researchers have been exploring alternative treatments, such as supplements derived from bioactive plant



compounds. Curcumin has emerged as a potential natural therapeutic option due to its anti-inflammatory and antioxidant properties. Preclinical studies in animal models conducted so far have found significant results in improving behavioral alterations and oxidative stress biomarkers. However, clinical studies are still

needed to provide more robust evidence and to establish more consistent protocols, ensuring the efficacy and safety of curcumin as a treatment for Autism Spectrum Disorder.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Curcumin. Preclinical studies. Medicinal plants.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) compreende alterações do neurodesenvolvimento caracterizadas por déficits de comunicação e interação social, bem como pela presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesse e/ou atividade (AISHWORIYA et al., 2022). Ao longo das últimas décadas, o número de diagnósticos de TEA tem crescido exponencialmente, estimando-se que 1 a cada 100 crianças no mundo são afetadas pela condição (ZEIDAN et al., 2022). Resultado de uma complexa interação de fatores genéticos, biológicos e ambientais, o TEA desponta como uma das grandes preocupações em saúde do século, visto que muitos aspectos relacionados à fisiopatologia e ao tratamento ainda carecem de elucidação (DUQUE-CARTAGENA et al., 2024)

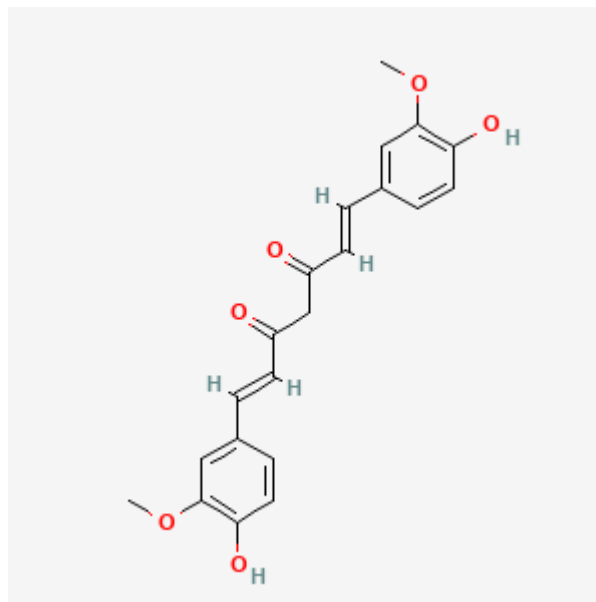
Neste sentido, a busca por tratamentos eficazes para o Transtorno do Espectro Autista tem envolvido pesquisadores de diferentes áreas, pois atualmente as abordagens farmacológicas disponíveis possuem consideráveis efeitos adversos e atuam sobre sintomas alvos específicos, dificultando a acurácia da prescrição medicamentosa dada à extensa variabilidade de sintomas apresentados por indivíduos com TEA (GENOVESE; BUTLER, 2020; MASI et al., 2017). Atualmente, as principais classes de medicamentos utilizados para melhora dos sintomas do TEA pertencem principalmente aos antipsicóticos, anticonvulsivantes e antidepressivos, fármacos estes que apresentam importantes efeitos colaterais, especialmente quando utilizados por longo período de tempo (MADDEN et al., 2017).

Dado este contexto, tratamentos alternativos estão sendo estudados com o fito de encontrar meios de controle mais seguros e que ofereçam menos efeitos colaterais em potencial. Desta forma, os compostos bioativos derivados de planta têm surgido como interessantes opções terapêuticas para condições do neurodesenvolvimento e neuropsiquiátricas, como o TEA (BHAT et al., 2019; GROSSO; SANTOS; BARROSO, 2023). Por tratar-se de uma condição cuja fisiopatologia está associada ao aumento do estresse oxidativo, compostos com propriedades antioxidantes e neuroprotetoras vem sendo

estudados no TEA, como é o caso da curcumina, da luteolina, do resveratrol e da quercetina (GROSSO; SANTOS; BARROSO, 2023).

A curcumina (figura 1) é caracterizada como um polifenol, sendo obtida a partir do rizoma da *Curcuma longa*, uma planta herbácea popular no continente asiático, a qual é utilizada vastamente como tempero culinário e corante (LAMANNA-RAMA et al., 2022). Com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, a curcumina despertou interesse da comunidade científica devido ao seu potencial anti-inflamatório, antioxidante e neuroprotetor, fornecendo resultados promissores em condições como doença de Alzheimer, epilepsia, depressão e Transtorno do Espectro Autista (AL-ASKAR et al., 2017). Deste modo, o objetivo deste estudo é apresentar um panorama geral de achados pré-clínicos da utilização da curcumina no tratamento do TEA.

Figura 1: Estrutura química da curcumina



Fonte: PubChem®

2. PANORAMA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS COM A CURCUMINA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Os estudos experimentais realizados em modelos animais fornecem ricas informações sobre novos tratamentos em uma diversidade de condições de saúde, configurando uma etapa importante para o desenvolvimento de novos medicamentos e terapêuticas, como é o caso do uso da suplementação com curcumina para melhora de parâmetros bioquímicos e comportamentais relacionados ao TEA (AL-ASKAR et al., 2017). Para este objetivo, os pesquisadores utilizam modelos de mimetização do Autismo em animais, comumente em

ratos ou camundongos, por meio da utilização de produtos químicos capazes de induzir comportamentos similares ao Transtorno do Espectro Autista (AL-ASKAR et al., 2017). Entre estas substâncias, destaca-se o ácido valpróico (VPA), uma medicação anticonvulsivante capaz de mimetizar características autísticas similares às humanas, sendo atualmente um dos modelos de indução mais utilizados na pesquisa pré-clínica graças aos excelentes índices de validade e confiabilidade (ERGAZ; WEINSTEIN-FUDIM; ORNOY, 2016).

Neste contexto, um grupo de pesquisadores utilizou um modelo roedor de autismo por meio da exposição de ratas Wistar gestantes a uma dose única de 600 mg/kg de VPA por via intraperitoneal no 12,5º dia de gestação. Após o nascimento das proles, parte dos filhotes foram tratados com 1g/kg de peso corporal de curcumina por via oral no 7º dia pós-natal, os quais apresentaram melhor recuperação do peso e de parâmetros de toxicidade cerebral, como glutatona reduzida, glutamato e glutatona oxidada, quando comparados aos grupos controles não tratados com a suplementação de curcumina (AL-ASKAR et al., 2017).

Resultados promissores também foram observados em um trabalho de 2021, cujos autores testaram três diferentes doses de curcumina, a saber 25, 50 e 100 mg/kg, em um modelo de camundongos BTBR, uma linhagem que apresenta déficits similares ao Transtorno do Espectro Autista. A suplementação com curcumina demonstrou potencializar a ação dos receptores nicotínicos $\alpha 7$ de acetilcolina, os quais estão envolvidos em aspectos relacionados à cognição, memória e aprendizagem em condições como o TEA e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Ademais, também foram observados benefícios sobre o comportamento de interação social e sobre marcadores de estresse oxidativo, com melhoras dos níveis de superóxido dismutase e catalase no hipocampo e cerebelo, respectivamente (JAYAPRAKASH et al., 2021).

Um modelo similar foi utilizado por pesquisadores chineses, os quais realizaram a avaliação o potencial terapêutico da suplementação neonatal com curcumina em camundongos BTBR sobre os desfechos de neurogênese no hipocampo e de comportamentos relacionados ao Autismo. O grupo de animais tratados com uma dose de curcumina de 20 mg/kg entre o 6º e o 8º dia pós-natal apresentou melhora da sociabilidade, aferida pelo teste de três de câmaras, redução de comportamentos repetitivos nos testes de *grooming* e de esconder esferas, bem como melhora déficits cognitivo. Ademais, as análises por imunofluorescência demonstraram aumento da neurogênese hipocampal com proliferação de células progenitoras neurais (ZHONG et al., 2020).

Outra forma de indução de comportamentos similares ao TEA é por meio da injeção intracerebroventricular de ácido propanoico (PPA). Este modelo foi utilizado para avaliar os efeitos da administração de oral de diferentes doses de curcumina durante um período de 4 semanas. As doses testadas foram de 50, 100 e 200 mg/kg e seus efeitos foram avaliados em parâmetros comportamentais e neurobioquímicos, promovendo redução de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e aumento da atividade das enzimas catalase e superóxido dismutase, assim como aumento os níveis da glutathione reduzida; evidências indicativas de sua ação antioxidante (BHANDARI; KUHAD, 2015).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos em modelos animais têm apresentado promissores resultados no tratamento do Transtorno do Espectro Autista, com melhora de parâmetros comportamentais e de estresse oxidativo. Entretanto, neste momento, necessita-se explorar os efeitos da suplementação com curcumina em estudos com seres humanos, assim como o estabelecimento de protocolos mais homogêneos que possam ser reproduzidos com maior eficácia. Desta forma, urge o desenvolvimento de ensaios clínicos, pois estes fornecem mais robustez para assegurar a prescrição deste composto natural como forma de tratamento alternativo. Além disso, é preciso considerar que a biodisponibilidade da curcumina quando administrada por via oral é baixa e sua potencialidade é comprometida por esta característica. Apesar dos desafios citados, a curcumina é um tratamento promissor, especialmente quando consideramos os resultados já relatados na literatura em outras condições neuropsiquiátricas, como o Transtorno Depressivo Maior.

Além disso, faz-se necessário ressaltar que o Transtorno do Espectro Autista é uma condição de curso contínuo ao longo da vida do indivíduo com o diagnóstico, dessa forma é preciso pensar em múltiplas estratégias terapêuticas que possam acompanhar o paciente durante sua vida e que tragam menos impactos em termos de efeitos colaterais, os quais estão presentes nas abordagens farmacológicas disponíveis atualmente. Ademais, é preciso considerar que os indivíduos com TEA tendem a apresentar diversas comorbidades associadas, as quais podem ser agravadas por alguns tratamentos medicamentosos utilizados. Desta forma, percebe-se que ainda há um longo caminho na busca por estratégias terapêuticas menos danosas e mais eficazes aos pacientes, estando os produtos de origem

natural entre as possibilidades a serem exploradas com forte potencial de fornecer respostas positivas.

REFERÊNCIAS

- AISHWORIYA, R. et al. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. **Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 248–262, 1 jan. 2022.
- AL-ASKAR, M. et al. Postnatal treatment using curcumin supplements to amend the damage in VPA-induced rodent models of autism. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, 10 maio 2017.
- BHANDARI, R.; KUHAD, A. Neuropsychopharmacotherapeutic efficacy of curcumin in experimental paradigm of autism spectrum disorders. **Life Sciences**, v. 141, p. 156–169, 15 nov. 2015.
- BHAT, A. et al. Benefits of curcumin in brain disorders. **BioFactors (Oxford, England)**, v. 45, n. 5, p. 666–689, 1 set. 2019.
- DUQUE-CARTAGENA, T. et al. Environmental pollutants as risk factors for autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **BMC Public Health**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024.
- ERGAZ, Z.; WEINSTEIN-FUDIM, L.; ORNOY, A. Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). **Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 64, p. 116–140, 1 set. 2016.
- GENOVESE, A.; BUTLER, M. G. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, p. 1–18, 1 jul. 2020.
- GROSSO, C.; SANTOS, M.; BARROSO, M. F. From Plants to Psycho-Neurology: Unravelling the Therapeutic Benefits of Bioactive Compounds in Brain Disorders. **Antioxidants**, v. 12, n. 8, 1 ago. 2023.
- JAYAPRAKASH, P. et al. Curcumin potentiates $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors and alleviates autistic-like social deficits and brain oxidative stress status in mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, 2 jul. 2021.
- LAMANNA-RAMA, N. et al. An Update on the Exploratory Use of Curcumin in Neuropsychiatric Disorders. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, 1 fev. 2022.
- MADDEN, J. M. et al. Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 47, n. 1, p. 144–154, 1 jan. 2017.

- MASI, A. et al. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. **Neuroscience bulletin**, v. 33, n. 2, p. 183–193, 1 abr. 2017.
- ZEIDAN, J. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. **Autism research : official journal of the International Society for Autism Research**, v. 15, n. 5, p. 778–790, 1 maio 2022.
- ZHONG, H. et al. Neonatal curcumin treatment restores hippocampal neurogenesis and improves autism-related behaviors in a mouse model of autism. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 12, p. 3539–3552, 1 dez. 2020.

CAPÍTULO XVII

AÇÃO NEUROPROTETORA DE COMPOSTOS NATURAIS DERIVADOS DA *CARICA PAPAYA*

THE NEUROPROTECTIVE ACTION OF NATURAL COMPOUNDS DERIVED FROM *CARICA PAPAYA*

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-17

Maria Helena da Silva Pitombeira¹
Isadora Porto de Andrade²
Madna Costa Freitas³
Iara Késsila Milhome Vasconcelos⁴
Renê Felipe de Freitas⁵
Edna Maria Camelo Chaves⁶
Gislei Frota Aragão⁷

^{1,2,3} Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Bióloga graduada – UECE

⁵ Graduando do curso de Ciências Biológicas – UECE

⁶ Professora Adjunta do curso de Enfermagem – UECE

⁷ Professor Adjunto do curso de Medicina – UECE

RESUMO

A *Carica papaya*, planta tropical da qual se obtém o mamão, vem tendo seu potencial terapêutico explorado há décadas por diferentes culturas. Suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas e antimicrobianas têm atraído a atenção de pesquisadores e profissionais da saúde que estão em busca de tratamentos naturais para diferentes condições de saúde, incluindo doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Neste sentido, estudos em seres humanos e em modelos animais têm apontado eficácia de compostos naturais preparados a partir de diferentes partes da *Carica* sobre a doença de Alzheimer, depressão e ansiedade, entre outros problemas de saúde que acometem o cérebro. Achados de diferentes pesquisas tem demonstrado proeminente potencial de redução de espécies reativas de oxigênio e de citocinas pró-inflamatórias, aumento de citocinas anti-inflamatórias e de neurotransmissores, como GABA e dopamina no cérebro; indicativos da ação neuroprotetora da *Carica papaya*. Apesar da relevância dos achados, ainda são necessárias mais pesquisas a respeito do potencial terapêutico da *Carica papaya*, visto que os estudos se concentram em modelos animais, fazendo-se necessária a investigação de seu uso em populações humanas por meio de estudos clínicos.

Palavras-chave: *Carica papaya*. Neuroproteção. Antioxidantes. Anti-inflamatório. Produtos naturais.

ABSTRACT

Carica papaya, a tropical plant from which papaya is obtained, has had its therapeutic potential explored for decades by different cultures. Its anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, and antimicrobial properties have drawn the attention of researchers and health professionals seeking natural treatments for various health conditions, including neurodegenerative and psychiatric diseases. In this regard, studies in humans and animal models have shown the effectiveness of natural compounds prepared from different parts of *Carica* in conditions like Alzheimer's disease, depression, and anxiety, among other brain-related health issues. Findings from various studies have demonstrated significant potential in reducing reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines, increasing anti-inflammatory cytokines and neurotransmitters like GABA and dopamine—indicative of *Carica papaya*'s neuroprotective action. Despite the significant findings reported in the literature so far, there are still knowledge gaps to be filled, given the possibility of exploring the potential of this plant in other neuropsychiatric conditions, such as Autism Spectrum Disorder.

Keywords: *Carica papaya*. Neuroprotection. Antioxidants. Anti-inflammatory. Natural products.

1. INTRODUÇÃO

A busca por tratamentos para condições que acometem o sistema nervoso central, mais precisamente o cérebro, está entre os principais esforços da comunidade científica há séculos. Atuando como o centro de controle do corpo humano, o cérebro necessita estar em perfeito funcionamento a fim de garantir que as demais funções corpóreas ocorram de maneira adequada (NAZ et al., 2022). Diante disso, inúmeros têm sido os esforços em busca de substâncias com potencial ação sobre o cérebro, que possam atuar revertendo ou prevenindo agravos sobre o tecido cerebral, os neurotransmissores e as conexões neurais.

Desde os primórdios, as plantas medicinais e compostos delas derivados despontaram como relevantes formas de tratamento e prevenção de diversas condições de saúde, incluindo aquelas que acometem o cérebro (KONG et al., 2021). Entre estes compostos naturais com propriedades terapêuticas, pode-se citar a *Carica papaya*, planta da qual deriva a fruta tropical popularmente conhecida como mamão, cuja ação medicinal é explorada por diferentes culturas há várias décadas (RANI et al., 2023). As propriedades potencialmente terapêuticas das sementes da *Carica papaya* têm despertado grande interesse entre pesquisadores e profissionais de saúde, visto que as pesquisas indicam a existência de propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas (KONG et al., 2021). Ademais, extratos preparados a partir da folha deste vegetal também apresentaram resultados indicativos de significativos benefícios à saúde, como melhor da cicatrização de feridas, redução do risco de condições cardiovasculares, além de ação anti-inflamatória, antitumoral e antialérgica (ASUQUO et al., 2020).

Em relação a ação da *Carica papaya* sobre o cérebro, a literatura já apresenta indicativos consistentes de sua ação neuroprotetora, apresentando interessantes resultados sobre condições neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (NAZ et al., 2022). Em um estudo de 2018, pesquisadores utilizaram um modelo de neurodegeneração induzida por flúor em ratos com o fito de avaliar o efeito neuroprotetor da preparação fermentada do mamão, observando assim ação antioxidante e de desintoxicação de astrócitos, por meio da ativação da via Nrf2 (MURAKAMI; MIYAZAKI; ASANUMA, 2018). Desta forma, o objetivo deste estudo é relatar acerca do potencial neuroprotetor dos compostos naturais preparados a partir da *Carica papaya*.

2. CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA DA *CARICA PAPAYA* E SEUS COMPOSTOS

A *Carica Papaya L.* é uma planta pertencente à família Caricaceae, do gênero *Carica L.* e a espécie mamão (ARADHYA et al., 1999). Conhecida como uma planta tipicamente tropical, ela é encontrada principalmente nos territórios do Brasil, Malásia, Indonésia e Austrália, encontrando facilidade de aclimação em locais próximos à linha do equador (KONG et al., 2021). Sendo também conhecida como kepeya, mamão ou tapaya, esta planta possui caule único, com coloração variando de verde claro a marrom, folhas caracteristicamente grandes e produz frutos ovais, geralmente grande (YOGIRAJ et al., 2014).

Em relação às sementes da *Carica papaya*, a análise de compostos fitoquímicos observou a presença de flavonóides, fenóis, alcalóides, proteínas, glicosídeos, entre outros bioativos com interessante ação anti-inflamatória (RANI et al., 2023). Além disso, o óleo obtido a partir das sementes apresenta como principalmente componente o ácido graxo oleico, e em quantidades menores os ácidos palmíticos, linoleico e esteárico (SANTANA et al., 2019).

Em relação à fruta mamão, mundialmente conhecida e apreciada, apresenta em sua polpa vitaminas A, C e E e do complexo B, magnésio, potássio, ácido pantotênico, folato e rica quantidade de fibras alimentares (OJIMELUKWE et al., 2012). Deve-se destacar ainda a presença da papaína, uma enzima conhecida especialmente por sua ação sobre a motilidade intestinal, mas que apresenta ricos benefícios relacionados a ação anti-inflamatória e antialérgica (SANTANA et al., 2019).

3. A AÇÃO NEUROPROTETORA DE COMPOSTOS DERIVADOS DA *CARICA PAPAYA*

3.1. AÇÃO DE EXTRATO DE PÓ FERMENTADO DE MAMÃO

A preparação fermentada de mamão (FFP[®], do inglês *fermented papaya preparation*), é produzida por meio da fermentação, por leveduras, da *Carica papaya*, podendo ser utilizado como suplementação alimentar devido às suas propriedades nutracêuticas e ação antioxidante (BARBAGALLO; MAROTTA; DOMINGUEZ, 2015). Estudos realizados nas últimas décadas têm observado efeitos interessantes da FFP[®] relacionados à ação antioxidante em células cerebrais em modelos *in vivo*, redução dos radicais livres e inibição da peroxidação de lipídeos no cérebro de ratos induzidos à epilepsia, melhora do equilíbrio redox à nível cerebral

em modelo murino de animais idosos e proteção contra doenças neurodegenerativas (LOGOZZI et al., 2020b). Estes achados têm incentivado a produção científica de pesquisas utilizando esta preparação com o fito de expandir os conhecimentos sobre suas ações terapêuticas potenciais, incluindo a neuroproteção.

Neste sentido, pesquisadores italianos conduziram um estudo com seres humanos com o fito de avaliar o efeito da suplementação oral de FFP® em pacientes com Doença de Alzheimer em relação a parâmetros de estresse oxidativo. Durante seis meses, um grupo de 20 pacientes com este diagnóstico recebeu uma dose única de 4,5 mg de FFP® por dia. Ao final do período de tratamento, o grupo tratado, quando comparado ao grupo controle que não recebeu tratamento, apresentou significativa redução na 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, um marcador de estresse oxidativo coletado por meio da urina que permite a avaliação de danos mais imediatos (BARBAGALLO; MAROTTA; DOMINGUEZ, 2015).

Em relação aos estudos em modelos animais, uma pesquisa de 2018 realizou um tratamento com FFP® em astrócitos primários, cultivados a partir de embriões de ratos, por um período 6 ou de 24 horas. A Preparação Fermentada de Mamão® promoveu a ativação da via do fator nuclear eritróide 2—*related fator* (Nrf2), indicando aumento da capacidade oxidante nas células tratadas, indicando a possibilidade de utilização da preparação como forma de neuroproteção contra doenças neurológicas associadas ao estresse oxidativo (MURAKAMI; MIYAZAKI; ASANUMA, 2018). Corroborando com estes achados, um estudo de 2020 encontrou que animais tratados com uma dose única diária de 4,5 mg de FFP® por um período de 10 meses foram capazes de manter o equilíbrio oxidativo do cérebro ao serem submetidos a um modelo de isquemia-reperfusão (LOGOZZI et al., 2020a).

3.2. AÇÃO DO EXTRATO DA POLPA E EXTRATO DAS SEMENTES DE CARICA PAPAYA

Apesar da maioria dos estudos acerca da ação da *Carica papaya* estarem centrados nos efeitos da Preparação Fermentada de Mamão®, outros compostos derivados desta planta também possuem relevante ação terapêutica. Pesquisadores observaram ação antienvhecimento cerebral de ratos tratados com produtos naturais obtidos a partir da semente e da polpa da *Carica*. Neste estudo, ratos Wistar foram induzidos ao envelhecimento cerebral por uma dose de 150 mg/kg de D-galactose, aplicada por via intraperitoneal por 8 semanas. Os grupos tratados receberam paralelamente 150 mg/kg de extrato da polpa de mamão ou extrato de semente de mamão. Ambos os grupos tratados apresentaram melhora

significativa de memória espacial, redução de comportamento ansioso, aumento dos níveis de GABA e de enzimas antioxidantes no cérebro, além de aumento da atividade da acetilcolinesterase, indicando ação neuroprotetora, especialmente sobre o sistema colinérgico (NAZ et al., 2022).

3.3. AÇÃO DO EXTRATO DA FOLHA DA CARICA PAPAYA

As folhas da *Carica papaya* também apresentaram potencial neuroprotetor. Um estudo indiano de 2018 utilizou grupos de ratas Wistar prenhes para avaliar os efeitos de um extrato preparado a partir das folhas de *Carica papaya* sobre alterações comportamentais e de neurotransmissores na prole induzidas por fluoreto de sódio. Para esta avaliação, as fêmeas grávidas foram alocadas em quatro grupos: um grupo controle tratado com água, um grupo que recebeu apenas fluoreto de sódio por gavagem e dois grupos que receberam o fluoreto de sódio e o extrato da folha da *Carica papaya*, em doses de 50 e 100 mg/kg. Ao final do estudo, observou-se atenuação significativa das alterações de comportamento de aprendizados e controle motor, bem como dos níveis de neurotransmissores de forma dose dependente, sendo a dose de 100 mg/kg a mais eficaz (BANALA et al., 2018).

Outrossim, há também evidências da ação do extrato alcalóide das folhas da *Carica papaya* sobre os sistemas de neuroinflamação, neurotransmissor e neurotrófico associados às alterações da ansiedade e depressão. Neste sentido, os animais tratados com o extrato em questão apresentaram menor comportamento ansioso, avaliado por meio do teste de labirinto em cruz elevado, indicando um forte potencial ansiolítico do preparo. Além disso, houve melhor significativa nos resultados nos testes de nado forçado e suspensão pela cauda, refletindo melhoras dos parâmetros associados à depressão. Em termos de análises bioquímicas, houve diminuição da concentração de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, e de espécies reativas de oxigênio, bem como aumento dos níveis de interleucina 10 e dopamina, e da atividade da enzima glutamato desidrogenase; achados estes que demonstram a ação anti-inflamatória e antioxidante do extrato sobre o cérebro (FASAKIN et al., 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os compostos naturais preparados a partir da *Carica papaya* apresentaram resultados extremamente relevantes indicativos de neuroproteção, tanto sobre condições neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, como sobre patologias psiquiátricas, a

exemplo da ansiedade e depressão. Os achados mais proeminentes estão associados a melhora de parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo, demonstrando o potencial terapêutico dos produtos preparados a partir desta planta sobre doenças inflamatórias e relacionadas ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio. Apesar da relevância dos achados, ainda são necessárias mais pesquisas a respeito do potencial terapêutico da *Carica papaya*, visto que os estudos se concentram em modelos animais, fazendo-se necessária a investigação de seu uso em populações humanas por meio de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

- ARADHYA, M. K. et al. A phylogenetic analysis of the genus *Carica* L. (Caricaceae) based on restriction fragment length variation in a cpDNA intergenic spacer region. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 46, n. 6, p. 579–586, 1999.
- ASUQUO, I. E. et al. *Carica papaya* attenuates testicular histomorphological and hormonal alterations following alcohol-induced gonado toxicity in male rats. **Toxicological Research**, v. 36, n. 2, p. 149, 1 abr. 2020.
- BANALA, R. et al. *Carica Papaya* leaf extract as a neuroprotective agent against behavioral and neurotransmitter changes in brain of the rat treated with sodium fluoride in Pre- and Post-Natal periods. **Pharmacognosy Magazine**, v. 14, n. 55, p. S123–S131, 1 abr. 2018.
- BARBAGALLO, M.; MAROTTA, F.; DOMINGUEZ, L. J. Oxidative Stress in Patients with Alzheimer’s Disease: Effect of Extracts of Fermented Papaya Powder. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.
- FASAKIN, O. W. et al. The modulatory effects of alkaloid extracts of *Cannabis sativa*, *Datura stramonium*, *Nicotiana tabacum* and male *Carica papaya* on neurotransmitter, neurotrophic and neuroinflammatory systems linked to anxiety and depression. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 2447–2476, 1 dez. 2022.
- KONG, Y. R. et al. Beneficial Role of *Carica papaya* Extracts and Phytochemicals on Oxidative Stress and Related Diseases: A Mini Review. **Biology**, v. 10, n. 4, p. 287, 1 abr. 2021.
- LOGOZZI, M. et al. Anti-aging and anti-tumor effect of FPP® supplementation. **European journal of translational myology**, v. 30, n. 1, p. 58–61, 2020a.
- LOGOZZI, M. et al. Beneficial Effects of Fermented Papaya Preparation (FPP®) Supplementation on Redox Balance and Aging in a Mouse Model. **Antioxidants**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020b.
- MURAKAMI, S.; MIYAZAKI, I.; ASANUMA, M. Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. **Nutritional neuroscience**, v. 21, n. 3, p. 176–184, 16 mar. 2018a.

- MURAKAMI, S.; MIYAZAKI, I.; ASANUMA, M. Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. **Nutritional neuroscience**, v. 21, n. 3, p. 176–184, 16 mar. 2018b.
- NAZ, F. et al. A comparative study of anti-aging effects of Carica papaya (pulp and seeds) on D-galactose-induced brain aging in albino rats. **Journal of Clinical and Translational Research**, v. 8, n. 5, p. 434, 10 out. 2022.
- OJIMELUKWE, P. et al. Chemical composition of leaves, fruit pulp and seeds in some Carica papaya (L) morphotypes. **Int. J. Med. Arom. Plants**, v. 2, n. 1, p. 200–206, 2012.
- RANI, S. S. et al. A Comprehensive Analysis of Phytochemical Composition, Acute Toxicity Assessment, and Antioxidant Potential of Ethanolic Extract of Carica Papaya Seeds. **Cureus**, v. 15, n. 11, 30 nov. 2023a.
- RANI, S. S. et al. A Comprehensive Analysis of Phytochemical Composition, Acute Toxicity Assessment, and Antioxidant Potential of Ethanolic Extract of Carica Papaya Seeds. **Cureus**, v. 15, n. 11, 30 nov. 2023b.
- SANTANA, L. F. et al. Nutraceutical Potential of Carica papaya in Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 11, n. 7, 1 jul. 2019.
- YOGIRAJ, V. et al. Carica papaya Linn: An Overview. ~ 1 ~ **International Journal of Herbal Medicine**, v. 2, n. 5, 2014.

CAPÍTULO XVIII

EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS DO ANETOL, UM COMPONENTE DE ÓLEOS ESSENCIAIS, EM MODELOS EXPERIMENTAIS: UMA REVISÃO

CARDIORESPIRATORY EFFECTS OF ANETHOLE, AN ESSENTIAL OIL COMPOUND, IN EXPERIMENTAL MODELS: A REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-18

Francisco Sávio Pitombeira de Lima¹
Alice Brito Martins¹
João Samuel Mota¹
Ádila da Cunha Martins²
Heria Bezerra de Menezes²
Cléo Vanessa Gomes de Queiroz³
Alana de Freitas Pires⁴

¹ Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza

² Graduanda em Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza

³ Doutora em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza

⁴ Professora no Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

As principais causas de mortalidade global incluem doenças cardíacas e pulmonares, tanto crônicas não transmissíveis quanto infecciosas, tendo em comum a ativação do processo inflamatório. Os óleos essenciais têm ganhado destaque na comunidade científica devido à validação experimental de seus usos populares, bem como de seus componentes. Dentre esses, o anetol, um composto presente em vários óleos essenciais, com propriedades aromatizantes, é liberado pelo FDA. Estudos científicos indicam que o anetol possui propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e gastroprotetoras. Com base nisso, o presente estudo visa revisar a literatura sobre o efeito do anetol em doenças pulmonares e cardiovasculares. Para tanto, foram utilizados os bancos de dados PubMed e Science Direct, com os descritores "ANETHOLE AND LUNG" e "ANETHOLE AND HEART", abrangendo o período de 2013 a 2024 e limitando-se a artigos em língua inglesa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 10 artigos foram

selecionados. Os resultados incluem estudos *in vitro* e *in vivo* (ratos e camundongos), utilizando anetol obtido comercialmente ou extraído de plantas, em diferentes doses, demonstrando efeitos protetores em diversas condições, como lesão cardíaca, lesão pulmonar aguda, asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Esses achados sugerem que o anetol pode ser uma opção terapêutica promissora em diversos contextos patológicos.

Palavras-chave: Trans-anetol. Inflamação. Cardiorrespiratório.

ABSTRACT

The main causes of global mortality include heart and lung diseases, both caused by chronic noncommunicable and infectious origins, with in common, activated by the inflammatory process. Essential oils and their constituents have gained prominence in the scientific community due to the experimental validation of their popular uses. Among these, anethole, a compound present in



several essential oils, with flavoring properties, is approved by the FDA. Scientific studies indicate that anethole has anti-inflammatory, antimicrobial and gastroprotective properties. Thus, the present study aims to review the literature on the effect of anethole on pulmonary and cardiovascular diseases. For this, it was accessed the PubMed and Science Direct databases, using the descriptors "ANETHOLE AND LUNG" and "ANETHOLE AND HEART", covering the period from 2013 to 2024 and limited to articles in English. After applying the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were

selected. The results included studies *in vitro* and *in vivo* (rats and mice) that used anethole, obtained commercially or extracted from plants, in different doses, demonstrating protective effects in various conditions, such as cardiac injury, acute lung injury, asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These findings suggest that anethole may be a promising therapeutic option in various pathological conditions.

Keywords: Trans-anethole. Inflammation. Cardiorespiratory.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as principais causas de mortalidade global em 2021 foram as doenças cardíacas isquêmicas, COVID-19, acidente vascular cerebral (AVC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecções respiratórias inferiores e câncer de traqueia, brônquios e pulmão. Juntas, essas condições foram responsáveis por 39 milhões de mortes, representando 57% do total de 68 milhões de óbitos ocorridos no mundo (OMS, 2024).

No Brasil, as doenças cardiovasculares foram as principais causas de morte em 2019, com uma prevalência estimada em 6,1% da população, e têm apresentado um crescimento contínuo desde 1990, em função do aumento e envelhecimento da população (Oliveira *et al.*, 2021). O envelhecimento populacional está associado ao aumento da incidência de doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas (Ukena *et al.*, 2010). A poluição atmosférica também desempenha um papel prejudicial, estando associada a efeitos adversos agudos na função respiratória e ao agravamento dos sintomas em pacientes com doenças respiratórias crônicas, como DPOC e asma. A exposição a poluentes atmosféricos comuns pode desencadear inflamação das vias aéreas e estresse oxidativo nas células epiteliais brônquicas, além de causar a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Bartels *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2020).

Historicamente, os óleos essenciais eram subestimados em termos de suas propriedades farmacológicas. No entanto, estudos recentes, conduzidos *in vivo*, *in vitro* e *in silico*, têm destacado o potencial terapêutico desses compostos, posicionando-os como importantes agentes farmacêuticos (Lal *et al.*, 2022). Nesse contexto, o anetol surge como um composto aromático amplamente distribuído na natureza, presente em diversos óleos essenciais. É o principal constituinte de plantas como *Foeniculum vulgare* (erva-doce),

representando cerca de 80% do óleo essencial, *Illicium verum* (anis estrelado), com mais de 80% (Zou *et al.*, 2023), *Clausena heptaphylla* (wampi), com 88,59% (Lal *et al.*, 2022), e *Pimpinella anisum* (anis), contendo 93,9% (Tabarsa *et al.*, 2022). O anetol também é encontrado em menores concentrações em *Myrtus communis* L., com 0,22% (Rahimmalek *et al.*, 2013), entre outras plantas ubiquamente distribuídas.

Nas sementes de *Pimpinella anisum*, é possível identificar um efeito hipotensor em modelos experimentais com ratos, o qual está associado ao bloqueio do influxo de íons cálcio nas células musculares lisas cardíacas e vasculares. Este mecanismo explica a ocorrência de bradicardia e a conseqüente redução da pressão arterial em animais previamente induzidos à hipertensão (Pontes *et al.*, 2019). Além disso, um extrato de *Illicium verum*, cujo principal constituinte é o anetol, demonstrou significativa ação anti-inflamatória, evidenciada pela redução de leucócitos no lavado broncoalveolar e pela melhora nos parâmetros histopatológicos pulmonares em modelos de asma induzidos por ovalbumina (Sung *et al.*, 2017). Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura científica para avaliar os efeitos do anetol em doenças pulmonares e cardiovasculares.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os riscos cardiovasculares englobam diversos fatores que podem predispor a doenças cardíacas e vasculares, como aterosclerose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC). Entre os principais fatores de risco estão hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo, tabagismo e histórico familiar. O aumento desses fatores de risco está intimamente associado ao estilo de vida moderno, caracterizado por dietas inadequadas, falta de atividade física e níveis elevados de estresse (Duell *et al.*, 2022). Nesse contexto, a hipercolesterolemia e a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) são as principais responsáveis pela aterogênese, que é a formação de placas lipídicas nas artérias, especialmente em pacientes obesos e diabéticos (Medina-Leyte *et al.*, 2021).

As alterações na pressão arterial em doenças cardiovasculares têm início com a disfunção endotelial, que compromete o glicocálice e leva à ativação celular subjacente. Esse processo envolve um desequilíbrio na secreção endotelial de vasoconstritores, como endotelina, angiotensina II, tromboxano A2 e prostaglandina H2, em relação aos vasodilatadores, como óxido nítrico (NO) e prostaciclina (Persic *et al.*, 2018). O estresse

oxidativo exacerba a disfunção endotelial ao reduzir a biodisponibilidade de NO, culminando em vasoconstrição, elevação da pressão arterial e promoção do desenvolvimento de aterosclerose. Adicionalmente, as espécies reativas de oxigênio podem induzir a apoptose de células miocárdicas, contribuindo para a disfunção cardíaca, sobretudo após eventos isquêmicos, como o infarto do miocárdio (Dolmatova *et al.*, 2021).

2.2. DOENÇAS PULMONARES

As doenças pulmonares podem ser classificadas em dois principais grupos: restritivas e obstrutivas. As doenças restritivas incluem condições como fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e edema pulmonar, as quais limitam a expansão dos pulmões. Por outro lado, as doenças obstrutivas abrangem a obstrução brônquica, como na asma aguda, e o colapso das vias aéreas, como observado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e no enfisema. Essas doenças têm o potencial de comprometer significativamente a função respiratória dos pacientes. Em condições que envolvem patologia intersticial associada à formação de cicatrizes, ocorre uma redução substancial na complacência do tecido pulmonar, resultando em uma diminuição dos volumes pulmonares e potencialmente levando à hipoventilação. Em contrapartida, as doenças pulmonares obstrutivas são caracterizadas pela dificuldade na expiração adequada, frequentemente devido a alterações nas vias aéreas superiores ou nas grandes vias aéreas (Bartels *et al.*, 2021).

Doenças infecciosas podem precipitar lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que se manifestam como diferentes expressões clínicas de uma patologia subjacente comum. Essas síndromes, de natureza não cardiogênica, são caracterizadas pela presença de edema pulmonar rico em proteínas, resultante do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, levando à insuficiência respiratória aguda. O manejo dessas condições frequentemente requer o uso de ventilação mecânica (Matuschak & Lechner, 2010).

Essas condições pulmonares apresentam alterações no sistema imunológico, com inflamação intensa e recrutamento excessivo de células imunes para os pulmões (Barnes, 2022). Isso leva à liberação de substâncias pró-inflamatórias e danos pulmonares. Essa inflamação crônica está relacionada à fibrose pulmonar e piora da função respiratória ao longo do tempo. O tratamento com esteroides e broncodilatadores oferece alívio parcial dos sintomas, mas também são usados inibidores imunológicos e anti-inflamatórios. No entanto,

o uso prolongado de corticosteroides pode causar efeitos colaterais significativos (Ora *et al.*, 2020).

2.3. PRODUTOS NATURAIS À BASE DE ÓLEO ESSENCIAIS

Muitos medicamentos contemporâneos são feitos com ingredientes naturais extraídos de plantas, bactérias e algas, usados por séculos por suas propriedades terapêuticas. Óleos essenciais, obtidos por destilação a vapor ou prensagem a frio, têm atividades biológicas significativas, como efeitos antimicrobianos, antioxidantes e anti-inflamatórios (De Sousa *et al.*, 2023). As plantas produzem óleos essenciais como mecanismo de defesa contra predadores, infecções e estresses ambientais, e esses compostos têm potencial terapêutico na medicina humana e cosméticos. Os componentes dos óleos essenciais incluem terpenoides e não-terpenoides, como hidrocarbonetos, aldeídos, cetonas, álcoois e fenóis. São compostos voláteis, de baixo peso molecular e insolúveis em água, mas solúveis em solventes orgânicos como éter, álcool e acetona (Aziz *et al.*, 2018).

Os óleos voláteis podem ser extraídos de diferentes partes das plantas, como sementes de *Foeniculum vulgare* Mill., flores de *Rosa abietina* Gren. ex H. Christ, folhas de *Mentha piperita* L., cascas de *Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl, e frutos de *Citrus sinensis* (L.), entre outras. Esses óleos encontram ampla aplicação em diversas áreas, como agronomia, saúde pública, cosméticos, perfumaria, odontologia, agricultura e alimentação. Recentemente, eles têm ganhado destaque no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e em pesquisas clínicas (Bolouri *et al.*, 2022).

Os óleos essenciais podem promover a saúde cardiovascular e respiratória devido aos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e ansiolíticos (Vora *et al.*, 2024). Compostos como linalol, eugenol e anetol ajudam a reduzir a pressão arterial, melhorar a circulação sanguínea e aliviar o estresse, prevenindo doenças cardiovasculares (Alves-Silva *et al.*, 2021). A inalação de óleos essenciais, como lavanda, possui propriedades anti-inflamatórias que podem reduzir a inflamação das vias aéreas. Os antioxidantes presentes nesses óleos neutralizam o estresse oxidativo, fator exacerbador de doenças respiratórias crônicas, como asma e DPOC (Horváth & Ács, 2022).

No entanto, é fundamental equilibrar esses benefícios potenciais com uma avaliação cuidadosa dos riscos. Para que os óleos essenciais sejam utilizados de forma segura e eficaz

na promoção da saúde cardiorespiratória, é imprescindível que seu uso seja supervisionado por profissionais de saúde qualificados (Osaili *et al.*, 2023).

2.3.1. Anetol

O anetol, com a fórmula molecular $C_{10}H_{12}O$, é um composto líquido e incolor, quimicamente denominado 1-metoxi-4-[(E)-prop-1-enil]benzeno. Ele existe em duas formas isoméricas, cis e trans, sendo este último o isômero predominante na natureza. O anetol, com sabor de erva-doce doce, é 13 vezes mais doce que a sacarose e pouco solúvel em água. Após ingerido, é rapidamente absorvido e metabolizado no fígado, transformando-se em metabólitos excretados pela urina. Amplamente utilizado em produtos aromatizantes, como sabonetes, pastas de dente e alimentos alcoólicos. (Marinov, 2015; Yu *et al.*, 2022).

Diversos estudos têm explorado o anetol, tanto na forma extraída de plantas quanto como composto isolado. Entretanto, a concentração desse composto pode variar significativamente, mesmo entre plantas da mesma espécie. Um estudo conduzido com *Myrtus communis* L. (Murta), um arbusto diplóide da flora mediterrânea presente em diversas regiões do Irã com diferentes altitudes e tipos de solo, revelou que os óleos essenciais dessas plantas apresentavam concentrações de trans-anetol variando de 0% a 0,22% (Rahimmalek *et al.*, 2013).

A literatura tem demonstrado várias atividades para o anetol, incluindo propriedades antibacterianas (Kwiatkowski *et al.*, 2019), antimicrobianas e antivirais (Astani *et al.*, 2011), antifúngicas (Huang *et al.*, 2010), vasoativas (Soares *et al.*, 2007), gastroprotetoras, antitrombóticas e antiplaquetárias (Tognolini *et al.*, 2007), antioxidantes e neuroprotetoras (Negahdari *et al.*, 2022; Vastegani *et al.*, 2023), antinociceptivas (Ritter *et al.*, 2013), anticarcinogênicas (Shahbazian *et al.*, 2015), cicatrizantes de feridas (Cavalcanti *et al.*, 2012), anti-edematogênicas (Ponte *et al.*, 2012), anti-inflamatórias (Ritter *et al.*, 2017). Ademais, em doses baixas, o anetol apresentou baixa toxicidade (Smith *et al.*, 2002; Ponte *et al.*, 2012) além de não ter sido considerado genotóxico ou carcinogênico (Freire *et al.*, 2005).

Os efeitos anti-inflamatórios do anetol estão bem documentados na literatura, particularmente no que diz respeito aos seus mecanismos subjacentes de modulação de várias vias de sinalização inflamatória, com destaque para vias de fatores de transcrição, como NF- κ B, AP-1, TNF- α e MAPK (Aprotosoiaie, Costache e Miron, 2016; Chainy *et al.*, 2000).

3. METODOLOGIA

Este capítulo foi desenvolvido como uma revisão integrativa, incluindo análises de pesquisas relevantes que oferecem suporte para a tomada de decisões (Mendes, Silveira, & Galvão, 2008). Esse tipo de pesquisa é uma estratégia específica que sintetiza o conhecimento prévio com o objetivo de ampliar a compreensão de um fenômeno particular.

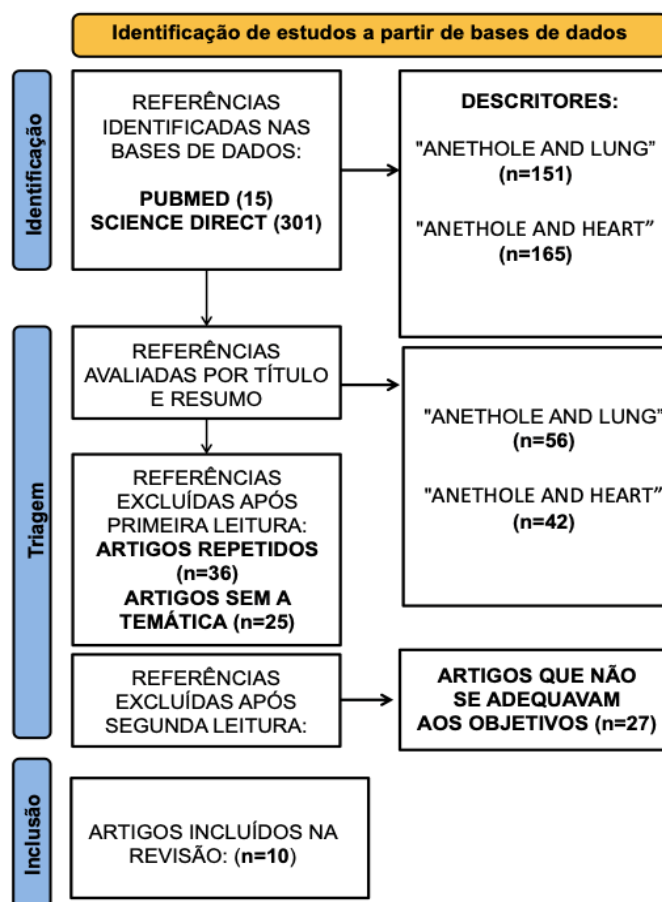
Para orientar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: Qual é o efeito do anetol sobre alterações cardiorrespiratórias em diferentes modelos experimentais?

A pesquisa bibliográfica dos artigos foi conduzida utilizando os descritores "ANETHOLE AND LUNG" e "ANETHOLE AND HEART" nas bases de dados PubMed e Science Direct. Os critérios de inclusão dos artigos para esta revisão integrativa foram definidos inicialmente como: artigos publicados integralmente em língua inglesa, com resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período de 2013 a 2024, e cuja metodologia atendesse aos critérios de categorização estabelecidos. A busca foi realizada por meio de acesso on-line, aplicando os critérios de inclusão (Figura 1). Foram excluídos artigos de revisão, duplicados, indisponíveis na íntegra ou aqueles que não em língua inglesa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos, os quais foram catalogados em uma ficha documental (Tabela 1). Os resultados indicam que o anetol, obtido comercialmente ou extraído de plantas, exerce um efeito protetor em lesões cardíacas e respiratórias em diversos modelos experimentais.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (baseado no Flowchart PRISMA).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Em um estudo experimental, observou-se que a indução com Doxorubicina, um agente quimioterápico utilizado para o tratamento de diversos tipos de câncer, resultou em alterações nos segmentos do eletrocardiograma (ECG), elevação de marcadores de lesão cardíaca, estresse oxidativo, citocinas inflamatórias e marcadores apoptóticos, além do aumento da expressão genética na via de sinalização TLR4/MyD88/NFκB. No entanto, a administração de anetol associada à Doxorubicina foi capaz de reduzir a lesão cardíaca, diminuindo a expressão do gene TLR4/MyD88/NFκB, o que atenuou a inflamação provocada pela Doxorubicina (Al-Ali *et al.*, 2024). Estudos prévios corroboram esses achados, indicando que o anetol possui potencial cardioprotetor através da via de transcrição Nrf2 e atua na redução da inflamação e apoptose via TLR4/MyD88 (Younis & Mohamed, 2022).

Adicionalmente, o anetol demonstrou capacidade de atenuar a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ao reduzir a atividade da lactato desidrogenase (LDH), bem como a quantidade de leucócitos, incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos, e os níveis de TNF-α e IL-6 no lavado broncoalveolar (LBA). Esse efeito resultou na reversão da destruição alveolar

e aumento do espaço aéreo no tecido pulmonar, melhorando assim a pressão arterial diastólica e sistólica (Kim *et al.*, 2017). Em correlação, o anetol também foi capaz de melhorar os parâmetros inflamatórios pleurais e regular a expressão de NF-κB p65, um fator de transcrição de citocinas inflamatórias, em um modelo de lesão pulmonar aguda induzida por cepa de *Escherichia coli* administrada por via intratraqueal, sugerindo uma modulação por essa via de sinalização (Kang *et al.*, 2013).

Em um modelo de dieta rica em gordura (DH), foram observadas anormalidades lipídicas, lesão oxidativa e hiperhomocisteinemia. A administração de anetol atenuou essas condições, reduzindo os biomarcadores lipídicos e de lesão hepáticas e cardíacas no soro e promovendo um equilíbrio oxidativo. Além disso, o anetol demonstrou capacidade de reduzir a lesão cardíaca, melhorar a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a taxa de variação da pressão no tempo, além de diminuir os níveis de biomarcadores cardíacos. Esses efeitos foram acompanhados por melhorias histopatológicas nos músculos cardíacos, com modulação da expressão de RNA (VAV3 mRNA/miR-1298/lncRNA JRKL-AS1) após um modelo de isquemia-reperfusão miocárdica (Matboli *et al.*, 2022).

Tabela 1: Ficha documental contendo os resultados do efeito do anetol em modelos experimentais.

ARTIGO	DOSES	VIA/ TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS OBTIDOS
Anti-inflammatory effects of anethole in lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice / Kang <i>et al.</i> , 2013	62,5, 125, 250 e 500 mg/kg	intraperitoneal/ 1 hora antes da indução.	Camun-dongos BALB/C	Indução de Lesão pulmonar aguda (LPA) por cepa de <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) via intratraqueal	A lesão pulmonar aguda, aumentou níveis de LDH, MMP-6, proteínas, óxido nítrico, leucócitos, macrófagos e neutrófilos, TNF-α e IL-6 no lavado broncoalveolar, danos ao tecido pulmonar e espessamento da parede alveolar, com aumento da expressão de NF-κB p65 e inibição de IκB-α. O anetol melhorou o tecido pulmonar através da modulação da expressão de NF-κB p65 e IκB-α.

ARTIGO	DOSES	VIA/ TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS OBTIDOS
Synergistic effects of anethole and ibuprofen in acute inflammatory response Wisniewski-Rebecca, <i>et al.</i> , 2015.	62,5; 125 e 250 mg/kg	Gavagem via oral/ 1 hora antes da indução.	Ratos Wistar	Indução por 200g de carragenina na no mediastino direito de ratos.	A indução aumentou o exsudato pleural e os leucócitos polimorfonucleares na cavidade pleural. As doses de anetol combinação com ibuprofeno reduziram os níveis de TNF e nitrito além de inibir 50% das reações de COX-1 e COX-2.
Anti-inflammatory effects of trans-anethole in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease / Kim <i>et al.</i> , 2017	62,5, 125, 250 e 500 mg/kg	Via oral / 2 horas antes da indução, por 1 vez na semana durante 4 semanas.	Camundongos BALB/c	Indução por cepa de <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) e endopeptidase elastase pancreática suína (PPE) por via intranasal	A DPOC aumentou: LDH, leucócitos, incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos, TNF- α e IL-6 no lavado broncoalveolar (LBA), destruição alveolar e aumento do espaço aéreo, pressão arterial diastólica e sistólica. O trans-anetol reduziu parâmetros inflamatórios e na pressão arterial diastólica e sistólica.
Illicium verum Extract and Trans-Anethole Attenuate Ovalbumin-Induced Airway Inflammation via Enhancement of Foxp3+ Regulatory T Cells and Inhibition of Th2 Cytokines in Mice / Sung <i>et al.</i> , 2017	200 mg/kg	Gavagem via oral/ do dia 21 ao dia 46 de indução.	Camundongos BALB	Induzida por ovoalbumina (OVA)	A indução aumentou níveis de IgE, leucócitos totais e diferenciais no LBA e no pulmão além da expressão de fenótipos celulares e citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 no LBA, e no tecido pulmonar, aumento da expressão de mRNA de Foxp3, IL-5, IL-13 e CCR3. O tratamento suprimiu a hiperresponsividade das vias aéreas, abrangendo todos os parâmetros avaliados.

ARTIGO	DOSES	VIA/ TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS OBTIDOS
Fennel main constituent, trans-anethole treatment against LPS-induced acute lung injury by regulation of Th17/Treg function / Zhang <i>et al.</i> , 2018	36.4, 72.8 ou 145.6 mg/kg	Intraperitoneal/ uma vez ao dia por 7 dias consecutivos	Camun-dongos C57BL/6	Indução por instilação intratraqueal de suspensão de LPS em solução salina normal (24 mg/kg) por 3 dias.	O trans-anetol, reduziu células inflamatórias, IL-17 e aumentou a IL-10, mostrando eficácia no tratamento da inflamação pulmonar. Houve redução de células Th17 e aumento de células T reguladoras com o tratamento.
Aniseed (<i>Pimpinella anisum</i> L.) essential oil reduces pro-inflammatory cytokines and stimulates mucus secretion in primary airway bronchial and tracheal epithelial cell lines / Iannarelli <i>et al.</i> , 2018	1 mg/mL	0,3% de óleo essencial de erva-doce	Cultura de células epiteliais brônquicas/traqueais humanas	Indução com LPS (<i>in vitro</i>)	O teste de citotoxicidade mostrou que até 0,3% não afetou a viabilidade celular. O LPS aumentou a expressão de genes, IL-1 β e IL-8, e reduziu a secreção de Muc5ac, mas 0,3% reverteu esse efeito, aumentando Muc5ac e reduzindo as citocinas.
Lung injury caused by occupational exposure to particles from the industrial combustion of cashew nut shells: a mice model / Serra <i>et al.</i> , 2020	300 mg/kg	Gavagem via oral/ Após sensibilização e indução	Camun-dongos BALB/c	Indução por ovoalbumina e ou combustão da casca da castanha de caju (exposição ocupacional) via instilação intranasal	A indução aumentou a resistência das vias aéreas, resistência tecidual, elastância tecidual e na curva pressão-volume, enquanto a complacência estática e a capacidade inspiratória foram reduzidas. O tecido pulmonar exibiu infiltração celular, espessamento dos septos alveolares, colapso alveolar e constrição das vias aéreas. O anetol atenuou a lesão resultando em melhorias nos parâmetros da mecânica respiratória e na histologia do tecido pulmonar.

ARTIGO	DOSES	VIA/ TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO	ANIMAL	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS OBTIDOS
Anti-inflammatory effect of trans-anethol in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury / Matboli <i>et al.</i> , 2022	50, 100 e 200 mg/kg	Intraperitoneal/ 15 minutos antes da indução	Rato	Lesão cardíaca por isquemia-reperusão	O trans-anetol melhorou a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e na taxa de variação de pressão ao longo do tempo, reduziu níveis de CK-MB e troponina T, melhora histopatológica do coração além da diminuição de TNF- α , através da modulação da expressão de RNA, especificamente VAV3 mRNA, miR-1298 e lncRNA JRKL-AS1.
Secoisolariciresinol diglucoside and anethole ameliorate lipid abnormalities, oxidative injury, hypercholesterolemia, heart, and liver conditions / Noreen <i>et al.</i> , 2023	20 mg/kg	Gavagem via oral / diariamente até 6 semanas	Rato	Indução por dieta hipercolesterolêmica	Anetol protege contra lesão cardíaca e normaliza perfil lipídico, incluindo CT, LDL-C, VLDL e HDL, além de regular enzimas hepáticas como AST, ALT e ALP. Anetol melhorou atividade de CAT e SOD, e reduzindo níveis de MDA.
Anethole alleviates Doxorubicin-induced cardiac and renal toxicities: Insights from network pharmacology and animal studies / Al-Ali <i>et al.</i> , 2024	125 e 250 mg/kg	Gavagem via oral uma vez ao dia / durante duas semanas	Rato	Indução por Doxorubicina	O anetol reduziu os danos cardíacos, melhorou o ECG, diminuiu a expressão de genes (TLR4/MyD88/NF κ B) e aliviou o estresse oxidativo. Aumentou as enzimas antioxidantes, reduziu citocinas inflamatórias, melhorou os níveis de Bcl-2 e inibiu Bax, além de reduzir a clivagem das caspases-3 e -9.

Fonte: Elaborado pelos autores.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, o anetol tem demonstrado efeitos terapêuticos substanciais em várias condições inflamatórias e metabólicas. No contexto da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o anetol reduziu marcadores inflamatórios, como lactato desidrogenase (LDH), macrófagos, neutrófilos, linfócitos, TNF- α e IL-6, além de melhorar a estrutura pulmonar e a

pressão arterial. Em modelos de lesão pulmonar aguda induzida por *Escherichia coli*, o composto modulou a expressão de NF- κ B p65, regulando a inflamação associada a essa via. Em modelos de dieta rica em gordura, o anetol apresentou efeitos benéficos na redução de anormalidades lipídicas e estresse oxidativo, conferindo proteção ao tecido cardíaco. Além disso, em modelos de isquemia-reperusão miocárdica, o anetol aprimorou parâmetros cardíacos e reduziu lesões por meio da modulação da expressão de RNA, impactando a contração dos cardiomiócitos. Esses achados corroboram o potencial do anetol como um agente terapêutico promissor em diversos contextos patológicos.

REFERÊNCIAS

- ALVES-SILVA, J. M. *et al.* The Role of Essential Oils and Their Main Compounds in the Management of Cardiovascular Disease Risk Factors. **Molecules**, v. 26, n. 12, p. 3506, 2021.
- APROTOSOAIE, A. C., COSTACHE, II., MIRON, A. Anethole and Its Role in Chronic Diseases. Drug Discovery from Mother Nature. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 929, 2016.
- ASTANI, A., REICHLING, R., SCHNITZLER, P. Screening for antiviral activities of isolated compounds from essential oils. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011 p. 253643, 2011.
- AZIZ, Z. A. A. *et al.* Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical and Therapeutic Potential - A Review. **Current drug metabolism**, v. 19, n.13, p. 1100 – 1110, 2018.
- BARNES, P. J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 5, p. 965, 2022.
- BOLOURI, P. *et al.* Applications of Essential Oils and Plant Extracts in Different Industries. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 24, p. 8999, 2022.
- CAVALCANTI, J. M. *et al.* The essential oil of *Croton zehntneri* and trans-anethole improves cutaneous wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, n. 2, p. 240-247, 2012.
- CHAINY, G. B. *et al.* Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF- κ B, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. **Oncogene**, v. 19, n. 25, p. 2943–2950, 2000.
- CHERTOV, O. *et al.* Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. **Immunological Reviews**, v. 177, p. 68–78, 2000.

- DE SOUSA, D. P. *et al.* Essential Oils: Chemistry and Pharmacological Activities. **Biomolecules**, v. 13, n. 7, 2023.
- DE SOUZA, X. C. N. *et al.* Air pollution impairs recovery and tissue remodeling in a murine model of acute lung injury. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 15314, 2020.
- DOLMATOVA, E. V. *et al.* The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. **Cardiovascular research**, v. 117, n. 1, p. 60–73, 2021.
- DUELL, P. B. *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 42, n. 6, p. 168 – 185, 2022.
- FERRERO-MILIANI, L. *et al.* Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 147, p. 227–235, 2007.
- FREIRE, R. S. *et al.* Synthesis and antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotector activities of anethole and related compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 13, p. 4353-4358, 2005.
- HORVÁTH, G., ÁCS, K. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: a review. **Flavour and fragrance journal**, v. 30, n. 5, p. 331-341, 2015.
- HUANG, S. J., NALOS, M., MCLEAN, A. S. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. **Critical care**, v. 17, n. 3, p. 96, 2013.
- IANNARELLI, R. *et al.* Aniseed (*Pimpinella anisum* L.) essential oil reduces pro-inflammatory cytokines and stimulates mucus secretion in primary airway bronchial and tracheal epithelial cell lines. **Industrial Crops and Products**. v. 114, p. 81-86, 2018.
- JABBOUR, H. N. *et al.* Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. **Reproduction**, v. 138, p. 903–919, 2009.
- KANG, P. *et al.* Anti-inflammatory effects of anethole in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. **Life sciences**, v. 93, n. 24, p. 955 - 961. 2013.
- KIM, K. Y. *et al.* Anti-inflammatory effects of trans-anethole in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 91, p. 925 – 930, 2017.
- KWIATKOWSKI, P. *et al.* The effect of fennel essential oil and trans-anethole on antibacterial activity of mupirocin against *Staphylococcus aureus* isolated from asymptomatic carriers. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 36, n. 3, p. 308-314, 2019.

- LAL, M. *et al.* Anethole rich *Clausena heptaphylla* (Roxb.) Wight & Arn., essential oil pharmacology and genotoxic efficiencies. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 9978, 2022.
- MEDINA-LEYTE, D. J. *et al.* Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, p. 3850, 2021.
- MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 771–776, 2010.
- MENDES, K., SILVEIRA, R., GALVÃO, C. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.
- NATHAN, C., DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v. 140, p. 871–882, 2010.
- NEGAHDARI, F. M. *et al.* The protective effects of trans-anethole against polycystic ovary syndrome induced histopathological and metabolic changes in rat. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 16, n. 3, p. 192-199, 2022.
- OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115–373, 2022.
- ORA, J. *et al.* Advances with glucocorticoids in the treatment of asthma: state of the art. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 21, n. 18, p. 2305–2316, 2020.
- OSAILI, T. M. *et al.* A Status Review on Health-Promoting Properties and Global Regulation of Essential Oils. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 4, 2023.
- PERSIC, V. *et al.* Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial disfunction in the early stage of coronary heart disease. **Medical hypotheses**, v. 115, p. 72–76, 2018.
- PONTE, E. L. *et al.* Comparative study of the anti-edematogenic effects of anethole and estragole. **Pharmacological Reports**, v. 64, p. 984-990, 2012.
- PONTES, V. C. B. *et al.* Preclinical investigation of the cardiovascular actions induced by aqueous extract of *Pimpinella anisum* L. seeds in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 237, p. 74–80, 2019.
- RITTER, A. M. V. *et al.* Antihypernociceptive activity of anethole in experimental inflammatory pain. **Inflammopharmacology**, v. 21, p. 187-197, 2013.
- RITTER, A. M. V. *et al.* Anethole reduces inflammation and joint damage in rats with adjuvant-induced arthritis. **Inflammation research**, v. 66, n. 8, p. 725-737, 2017.

- SERRA, D. S. *et al.* Lung injury caused by occupational exposure to particles from the industrial combustion of cashew nut shells: a mice model. **Archives of environmental & occupational health**, v. 76, n. 1, p. 1–11, 2021.
- SHAHBAZIAN, D. *et al.* Essential Oil Variability of Superior Myrtle (*Myrtus communis* L.) Accessions Grown under the Same Conditions. **Plants (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 22, p. 3156, 2022.
- SHAHBAZIAN, S. *et al.* Anti-cancer activity of pegylated liposomal trans-anethole on breast cancer cell lines MCF-7 and T47D. **Biotechnology letters**, v. 37, p. 1355-1359, 2015.
- SMITH, R. L. *et al.* Safety assessment of allylalkoxybenzene derivatives used as flavouring substances – methyl eugenol and estragole. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, n. 7, p. 851-870, 2002.
- SOARES, P. M. G. *et al.* Effects of anethole and structural analogues on the contractility of rat isolated aorta: Involvement of voltage-dependent Ca²⁺ channels. **Life Sciences**, v. 81, n. 13, p. 1085-1093, 2007.
- SUNG, Y. Y. *et al.* Illicium verum Extract and Trans-Anethole Attenuate Ovalbumin-Induced Airway Inflammation via Enhancement of Foxp3+ Regulatory T Cells and Inhibition of Th2 Cytokines in Mice. **Mediators of inflammation**, v. 2017, p. 7506808, 2017.
- TABARSA, M. *et al.* Immunostimulatory effects of a polysaccharide from Pimpinella anisum seeds on RAW264.7 and NK-92 cells. **International journal of biological macromolecules**, v. 213, p. 546 -554, 2022.
- TAKEUCHI, O., AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, v. 140, p. 805–820, 2010.
- TOGNOLINI, M. *et al.* Protective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil and anethole in an experimental model of thrombosis. **Pharmacological Research**, v. 56, n. 3, p. 254-260, 2007.
- UKENA, C. *et al.* The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. **International journal of cardiology**, v. 145, n. 2, p. 172–176, 2010.
- VASTEGANI, M. S. *et al.* Neuroprotective effect of anethole against rotenone induced non-motor deficits and oxidative stress in rat model of Parkinson's disease. **Behavioural Brain Research**, v. 437, p. 114100, 2023.
- VORA, L. K. *et al.* Essential oils for clinical aromatherapy: A comprehensive review. **Journal of ethnopharmacology**, v. 330, p. 118180, 2024.
- WISNIEWSKI-REBECCA, E. S. *et al.* Synergistic effects of anethole and ibuprofen in acute inflammatory response. **Chemico-biological interactions**, v. 242, p. 247 – 253, 2015.

- YOUNIS, N. S., MOHAMED, M. E. Anethole's effects against myocardial infarction: The role of TLR4/NFκB and Nrf2/HO1 pathways. **Chemico-biological interactions**, v. 360, p. 109947, 2022.
- ZHANG, S. *et al.* Fennel main constituent, trans-anethole treatment against LPS-induced acute lung injury by regulation of Th17/Treg function. **Molecular medicine reports**, v. 18, n. 2, p. 1369-1376, 2018.
- ZHOU, Y., HONG, Y., HUANG, H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulonephritis rat via downregulation of NF-κB signaling pathway. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 41, p. 901–910, 2016.
- ZOU, Q. *et al.* A Comprehensive Review of the Pharmacology, Chemistry, Traditional Uses and Quality Control of Star Anise (*Illicium verum Hook. F.*): An Aromatic Medicinal Plant. **Molecules**, v. 28 n. 21, p. 1 – 34, 2023.

CAPÍTULO XIX

O PAPEL DO EUGENOL EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS NO TRATO GASTROINTESTINAL E POTENCIAL USO NA SEPSE: UMA REVISÃO

THE ROLE OF EUGENOL IN INFLAMMATORY CONDITIONS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT AND POTENTIAL USE IN SEPSIS: A REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-19

João Samuel Mota¹
Francisco Sávio Pitombeira de Lima¹
Alice Brito Martins¹
André Nogueira Cardeal dos Santos¹
Marília Cavalcante Araújo²
Francisco Sydney Henrique Felix²
Cléo Vanessa Gomes de Queiroz³
Alana de Freitas Pires⁴

¹ Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza

² Doutorando em Ciências Fisiológicas; Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza

³ Doutorado em Ciências Fisiológicas; Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza

⁴ Professora no Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

As principais causas de mortalidade global incluem a sepse, que atua como um fator secundário em várias condições de saúde. Em resposta a isso, os óleos essenciais têm se tornado cada vez mais relevantes, impulsionados por pesquisas e pela popularização de seu uso. O eugenol, um líquido incolor com propriedades aromatizantes, é amplamente aplicado em diversos produtos. Pesquisas indicam que o eugenol possui efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, gastroprotetores e antifúngicos. Este estudo visa investigar na literatura a possibilidade de uso do eugenol na resposta inflamatória durante a sepse no trato gastrointestinal. Para tal, foram consultadas as bases de dados PubMed e Science Direct, utilizando os termos “eugenol and gastrointestinal tract” e “eugenol and sepsis” publicados entre 2014 a 2024 em inglês. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, foram

selecionados quatro artigos. Os resultados revelaram que, em estudos *in vivo*, o eugenol, obtido comercialmente ou extraído de plantas, demonstrou um efeito protetor contra disfunções gastrointestinais, inflamações e infecções intestinais em diferentes doses. Esses resultados sugerem que o eugenol pode representar uma opção terapêutica promissora para tratar diversas condições patológicas inflamatórias que acometem o sistema gastrointestinal.

Palavras-chave: Eugenol. Trato gastrointestinal. Sepsis.

ABSTRACT

The leading causes of global mortality include sepsis, which acts as a secondary factor in several health conditions. In response to this, essential oils have become increasingly relevant, driven by research and the popularization of their use.



Eugenol, a colorless liquid with flavoring properties, is widely applied in several products. Research indicates that eugenol has anti-inflammatory, antimicrobial, gastroprotective, and antifungal effects. This study aims to investigate the literature on the possibility of using eugenol in the inflammatory response during sepsis in the gastrointestinal tract. For this purpose, the PubMed and Science Direct databases were consulted, using the terms " eugenol and gastrointestinal tract; eugenol and sepsis covering publications from 2014 to 2024 in English. After applying inclusion and

exclusion criteria, four articles were selected. The results reveal that, in in vivo studies, eugenol, obtained commercially or extracted from plants, demonstrated a protective effect against gastrointestinal dysfunctions, inflammations and intestinal infections at different doses. These results suggest that eugenol may represent a promising therapeutic option for treating several inflammatory pathological conditions affecting the gastrointestinal system.

Keywords: Eugenol. Gastrointestinal tract. Sepsis.

1. INTRODUÇÃO

O eugenol (4-alil-2-metoxifenol) é um composto fenólico pertencente à classe dos fenilpropanóides, sendo um dos constituintes do óleo essencial do *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry., conhecido popularmente como cravo, representando entre 45% e 90% do óleo essencial (Zhang *et al.*, 2013) Na indústria alimentícia, o eugenol é utilizado como conservante, principalmente devido às suas propriedades antioxidantes (Zhang *et al.*, 2019), além de servir como aromatizante para alimentos e cosméticos (Chatterjee, Bhattacharjee, 2015).

Além de estar presente no cravo, o eugenol também pode ser encontrado em outros vegetais tais como a soja (*Glycine max* (L.) Merr.), feijão (Lee, Shibamoto, 2000), café (Charalambous, 2012), canela (*Cinnamomum verum* J. Presl), manjeriço (*Ocimum basilicum* L.) (Marotti *et al.*, 2005), "canelinha" (*Croton zehntneri* Pax et Hoffm) (Wu *et al.*, 1994), banana (Bezerra *et al.*, 2017; Jordan *et al.*, 2001;), louro (*Laurus nobilis* L.) e diversos outros alimentos (Diogenes, Matos, 1999). Entre as plantas que contêm eugenol, a soja, o cravo, o feijão e a canela também demonstram atividade antioxidante, que pode ser atribuída a este composto e a outros constituintes (Sedighi *et al.*, 2018).

Na sepse, o trato gastrointestinal sofre alterações significativas devido à inflamação sistêmica e hipoperfusão tecidual, conseqüentemente, a integridade da barreira intestinal é comprometida, aumentando a permeabilidade e permitindo a translocação de bactérias e toxinas para a corrente sanguínea (Doudakmanis *et al.*, 2021). A diminuição do fluxo sanguíneo durante a sepse leva à isquemia intestinal, causando necrose e distensão abdominal. Além disso, a disbiose da microbiota intestinal exacerba a inflamação, resultando em lesões na mucosa e comprometendo a absorção de nutrientes. Isso pode provocar desnutrição, desequilíbrios eletrolíticos e complicações graves, como síndrome do intestino

curto e peritonite, que podem agravar a sepse e aumentar a morbidade (Delano, Ward, 2016). Neste contexto, a indústria farmacêutica tem direcionado esforços na tentativa de encontrar novas moléculas bioativas e seguras para tratamentos.

Plantas medicinais são fontes importantes de compostos com propriedades farmacológicas. Entre esses compostos, os fenilpropanóides se destacam como substâncias secundárias encontradas em diversas plantas, geralmente na forma oxidada e contendo uma hidroxila no anel aromático (Rajput *et al.*, 2018). Pesquisas recentes indicaram que estes e seus derivados sintéticos exibem uma gama de atividades farmacológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios (Sousa, 2012; Silveira e Sá, Andrade, Sousa, 2014;). O eugenol, por exemplo, tem sido associado a várias atividades farmacológicas, tais como ação anti-inflamatória (Kim, Oh, Min, 2003), antitumoral (Dervis *et al.*, 2017), antibacterianas (Hamed, Sadek, Edris, 2012), antifúngicas (Darvishi *et al.*, 2013; Dai *et al.*, 2013), antipirética (Taher *et al.*, 2015), anestésica (Tsuchiya, 2017) e analgésica (Baldisserotto, Parodi, Stevens, 2018).

Este estudo revisa o papel do eugenol na resposta inflamatória durante a sepse no trato gastrointestinal, focando em modelos experimentais em animais *in vivo*, com o objetivo é explorar o potencial terapêutico do eugenol no tratamento de disfunções metabólicas gastrointestinais causadas pela sepse.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. SEPSE

A sepse é uma condição clínica desencadeada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, resultando em disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Anteriormente conhecida como septicemia ou sepse grave, sua definição evoluiu para refletir uma compreensão mais abrangente de suas manifestações clínicas e fisiopatologia subjacente. A definição mais recente, proposta pelo *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3), a caracteriza como "uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção" (Ferreirp-Miliane *et al.*, 2007).

A sepse impõe uma carga substancial aos sistemas de saúde em todo o mundo, afetando milhões de pessoas anualmente. Estimativas recentes indicam que a sepse é responsável por mais de 49 milhões de casos e 11 milhões de mortes a cada ano, representando cerca de 20% de todas as mortes globais. Isso a torna uma das principais causas

de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTIs) e hospitais em geral (Silveira e Sá, Andrade, Sousa, 2013).

Além disso, segundo o relatório de 2023 do Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse (ILAS), a incidência de sepse está aumentando, possivelmente devido a uma série de fatores, incluindo o envelhecimento da população, o aumento das taxas de resistência antimicrobiana e a maior conscientização e vigilância (Silveira e Sá, Andrade, Sousa, 2008). A falência de múltiplos órgãos ocorre devido à combinação de inflamação sistêmica desregulada, disfunção endotelial, ativação da coagulação, hipotensão e comprometimento do metabolismo e da função dos órgãos. A interação complexa desses fatores desencadeia uma cascata de eventos patológicos que podem resultar em danos irreversíveis e morte, caso não sejam tratados de maneira eficaz (Stone, 2017). O processo fisiopatológico da sepse inicia-se com a entrada de patógenos no sangue, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica. Este processo inflamatório é mediado por uma variedade de mediadores químicos, incluindo citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, que geram uma cascata de eventos inflamatórios e imunológicos.

A resposta inflamatória exacerbada pode levar à disfunção endotelial, aumento da permeabilidade vascular e formação de microtrombos, resultando em uma circulação inadequada e comprometimento do fornecimento de oxigênio e nutrientes para os órgãos vitais (Nizamutdinova *et al.*, 2016). Por isso, a falência de múltiplos órgãos (FMO) é uma das complicações mais críticas da sepse e é frequentemente associada a altas taxas de mortalidade (Singer *et al.*, 2016).

Outrossim, a sepse pode ter efeitos significativos no trato gastrointestinal, pois este sistema é particularmente vulnerável devido às alterações na perfusão sanguínea, na função imunológica e na integridade da mucosa intestinal, contribuindo para a gravidade da condição e impactando negativamente a recuperação do paciente (Doudakmanis *et al.*, 2021).

Desse modo, a integridade da mucosa intestinal é essencial para a função de barreira do trato gastrointestinal, que se encontra disfuncional pois na sepse devido à inflamação sistêmica e o estresse oxidativo. Essa disfunção permite a translocação de bactérias e endotoxinas do trato intestinal para a circulação sistêmica, exacerbando a resposta inflamatória e contribuindo para a progressão da sepse e o desenvolvimento de complicações adicionais, como a síndrome do choque séptico (Rudd *et al.*, 2020).

2.2. MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E SEUS EFEITOS NO TRATO GASTROINTESTINAL

A microflora comensal em um intestino saudável é composta por aproximadamente 10^3 – 10^4 espécies bacterianas distintas, predominantemente dos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Essas bactérias são essenciais para a digestão de substratos alimentares, exercem efeitos pró-proliferativos nas células epiteliais intestinais (IECs), promovem a diferenciação dos enterócitos, evitam a colonização por patógenos e treinam o sistema imunológico mucoso e sistêmico (ILAS, 2023).

Além disso, a microbiota intestinal participa da produção de ácidos biliares secundários, que favorecem a absorção de lipídios alimentares e vitaminas lipossolúveis (Arefian *et al.*, 2017). A fermentação de carboidratos complexos resulta na formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como o butirato, que servem como fonte de energia para o hospedeiro e têm efeitos benéficos sobre as células imunes (ILAS, 2015), além de influenciar a proliferação de IECs, a diferenciação e a função da barreira intestinal (Huong *et al.*, 1998).

É importante notar que os AGCCs também mediam efeitos anti-inflamatórios nas células imunes, por meio da sinalização através dos receptores acoplados à proteína G, como GPR41 e GPR43, sendo que a sinalização via GPR43 possui um efeito anti-inflamatório no intestino (Iskander *et al.*, 2013). Entretanto, a ausência de GPR43 resulta em aumento da mortalidade após a perda da barreira intestinal, possivelmente devido a complicações da sepse relacionadas à translocação bacteriana e à quimiotaxia anômala de neutrófilos (Tremaroli, Backhed, 2012). Portanto, a microbiota intestinal e seus produtos metabólicos são cruciais para a homeostase intestinal.

O Estresse sistêmico, como traumas graves, queimaduras ou cirurgias, pode perturbar esse equilíbrio delicado, provocando desnudação epitelial das vilosidades, disfunção dos enterócitos, perda da barreira intestinal e translocação de componentes luminiais para a circulação (Lewis *et al.*, 2010). Mesmo inflamações sistêmicas leves, como o vazamento de endotoxinas lipopolissacarídeo (LPS) do lúmen intestinal para a corrente sanguínea durante uma cirurgia cardíaca aberta, podem desencadear tais problemas (Maslowski *et al.*, 2009).

Por outro lado, uma alteração significativa na microbiota intestinal, com predominância de espécies patogênicas e redução da diversidade microbiana, é observada tanto na síndrome de resposta inflamatória sistêmica quanto em pacientes com sepse neonatal (Sina *et al.*, 2009). Bactérias Gram-negativas (por exemplo, *Escherichia coli*,

Klebsiella, *Enterobacter* spp.) e Gram-positivas (por exemplo, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* spp.) estão envolvidas na bacteremia ou sepse em neonatos (Sina *et al.*, 2009), bebês (Clark, Coopersmith, 2007) e adultos (Kats *et al.*, 2011). Dessa forma, uma barreira intestinal comprometida pode resultar em translocação bacteriana e bacteremia, o que pode levar à inflamação sistêmica e, em indivíduos suscetíveis, a sepse, choque séptico e colapso circulatório, com ou sem síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (DMO).

2.3. ÓLEOS ESSENCIAIS

Óleos essenciais são metabólitos secundários vegetais, lipofílicos e altamente voláteis, com massas inferiores a 300 Dalton, que podem ser separados fisicamente de outros componentes vegetais ou tecidos membranosos (Madan *et al.*, 2012). De acordo com a definição da Organização Internacional de Normalização (ISO), o termo "óleo essencial" refere-se a um "produto obtido a partir de matéria-prima vegetal, seja por destilação com água ou vapor, por um processo mecânico aplicado ao epicarpo de frutas cítricas, ou por destilação a seco" (ISO 9235, 1997), ou seja, apenas por métodos físicos.

A maioria dos óleos essenciais disponíveis no mercado é obtida através de hidrodestilação. Os padrões físicos para óleos essenciais são estabelecidos tanto pela *Association Française de Normalisation* (AFNOR) quanto pela ISO. Diretrizes e regulamentações oficiais, como as da *International Fragrance Association* (IFRA), do *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR), do *Research Institute for Fragrance Materials* (RIFM) e do *Scientific Committee on Consumer's Safety* (SCCS), definem as quantidades máximas e os usos permitidos de determinados óleos e dos compostos individuais que eles contêm. Além disso, para usos médicos, os óleos essenciais devem estar em conformidade com a Farmacopeia nacional ou internacional. Em termos de ingestão alimentar, os óleos essenciais são geralmente considerados seguros (GRAS) para o uso pretendido, conforme avaliado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (Hsu *et al.*, 2015).

Além disso, os óleos essenciais de origem vegetal desempenham papéis no trato gastrointestinal, tais como os da *Cryptomeria japonica*, *Croton cajucara* e *Croton zehntneri*, os quais apresentaram além do efeito gastroprotetor, a melhora da cicatrização de úlceras (Coelho-de-Souza *et al.*, 2012; Hiruma-Lima *et al.*, 2002; Matsunaga *et al.*, 2000). Óleos essenciais de plantas naturais possuem atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, tal como

óleo essencial de limão que protegeu o tecido intestinal e reduziu a inflamação e a oxidação em lesões intestinais de camundongos infectados com *E. coli* (Mohamed-Amine *et al.*, 2016).

2.4. EUGENOL

O eugenol é um composto natural que pertence à classe de produtos químicos fenilpropanóides. É mais comumente encontrado no cravo, mas também ocorre em outras plantas, como noz-moscada, canela e manjeriço (Zhang *et al.*, 2013). Além de suas qualidades aromáticas, o eugenol possui diversas propriedades farmacológicas que o tornam objeto de interesse em diversas áreas da saúde. Uma de suas características mais notáveis é a atividade antimicrobiana (Marchese, *et al.*, 2017), que foi demonstrada contra uma ampla gama de bactérias, fungos e até mesmo alguns vírus. Esta propriedade antimicrobiana torna o eugenol um componente valioso em produtos de higiene bucal, onde pode ajudar a combater infecções e inflamações orais.

O eugenol possui potentes propriedades antioxidantes, que ajudam a proteger as células dos danos causados pelos radicais livres (Gülcin, 2011), essa atividade antioxidante está associada a vários benefícios à saúde, incluindo seus efeitos anti-inflamatórios. Além disso, o eugenol apresenta propriedades antimicrobianas e tem sido estudado por seus efeitos analgésicos. Tradicionalmente, ele é utilizado como remédio para dores de dente e problemas orais, e pesquisas indicam que pode aliviar a dor e a inflamação, inibindo a produção de mediadores inflamatórios no organismo (Barboza *et al.*, 2018; Da silva, 2018).

O eugenol tem atraído a atenção pelos seus potenciais aplicações terapêuticas além dos cuidados bucais. Estudos exploraram seus efeitos em vários problemas de saúde, incluindo distúrbios gastrointestinais, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos (Garabadu *et al.*, 2014; Devi *et al.* 2024). Além disso, o eugenol foi investigado pelo seu potencial como agente anticancerígeno (Zari, Zari, Hakeem, 2021), entretanto, o eugenol também pode apresentar efeitos tóxicos em doses elevadas (Mohammadi-Nejad, Ozgüneş, Başaran, 2017). Tal como muitos compostos naturais, o eugenol deve ser utilizado com cautela e a sua segurança e eficácia devem ser avaliadas através de investigação científica rigorosa.

3. METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi elaborada com base na análise de dados extraídos da base de literatura científica PubMed e Science Direct, abrangendo publicações entre janeiro de

2014 a janeiro de 2024. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave na busca: eugenol and gastrointestinal tract; eugenol and sepsis. A Tabela 1 apresenta os estudos incluídos nesta revisão, oferecendo um resumo dos resultados encontrados. Esta tabela detalha a dose ou concentração de eugenol administrada, o modelo experimental empregado, os parâmetros analisados e os efeitos biológicos observados.

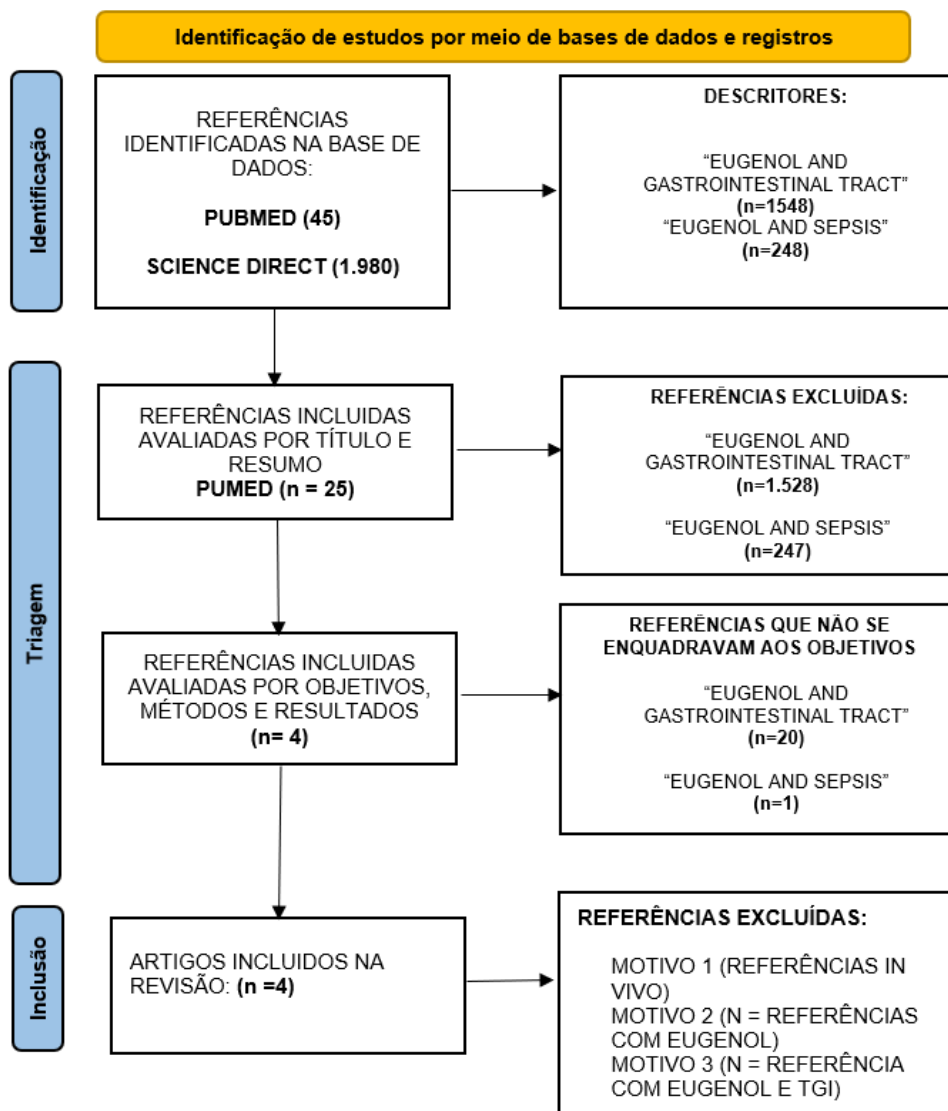
Os critérios estabelecidos para a inclusão dos artigos na revisão integrativa foram os seguintes: selecionar artigos publicados na íntegra em inglês, com resumos acessíveis nas bases de dados escolhidas, datados entre 2014 e 2024, estudos *in vivo*; além de considerar aqueles cujas metodologias estivessem de acordo com a categorização definida. Os critérios de exclusão consistiram em artigos que não apresentava pesquisa experimental em modelos animais e não utilizaram eugenol no tratamento de disfunções no trato gastrointestinal e/ou na sepse (ver Figura 1).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram escolhidos quatro artigos, os quais foram registrados em uma ficha documental (Tabela 1). Os resultados evidenciam que o eugenol adquirido no mercado apresenta um efeito protetor contra a disfunção gastrointestinal em diversos modelos experimentais.

Em um estudo experimental, foi observado que a partir da indução por pancreatite aguda por ligadura do ducto em ratos, o eugenol conseguiu reduzir a resposta inflamatória no intestino. Os marcadores TNF α , IL-6, HMGB1, CD45 e MPO parecem estar envolvidos, seja de forma direta ou indireta. As alterações histopatológicas observadas no tecido intestinal após a indução de pancreatite aguda mostraram uma correlação positiva com a expressão intestinal de MPO, CD45, HMGB1 e TNF α , além da expressão pancreática de IL-6 e TNF α . O efeito protetor do eugenol no tecido intestinal após a indução de pancreatite aguda foi negativamente correlacionado com a expressão pancreática de IL-6, a IL-6 sérica e HMGB1, enquanto foi positivamente correlacionado com a expressão intestinal de MPO e TNF α (Oikonomou, *et al.*, 2023).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (com base no Flowchart PRISMA).



Fonte: Elaborado pelos autores

Destaca-se que o eugenol também tem a capacidade de mitigar a infecção por *Salmonella Typhimurium* (ST), que provoca lesão cecal e inflamação. Os resultados indicam que o pré-tratamento oral com eugenol reduziu de forma significativa as alterações histopatológicas e a lesão ultraestrutural no ceco causadas pela infecção por ST. Análises subsequentes revelaram que o eugenol reduziu a quantidade de ST no ceco, restringiu a presença de Proteobacteria e Ruminococcus, e preservou a proporção de Firmicutes para Bacteroidetes (F/B), além de melhorar a abundância relativa de Alistipes em comparação ao controle da infecção. Adicionalmente, o eugenol manteve a expressão de ZO-1, claudina-1 e proteínas de junção estreita de oclusão, diminuiu os níveis de mRNA do fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88), do receptor toll-like-4 (TLR4) e da síntese de óxido nítrico induzível

(iNOS), e suprimiu a fosforilação de p65 e I κ B α na via de sinalização NF- κ B, assim como os níveis de mRNA de TNF- α , IL-1 β , IL-2 e IL-18 no tecido do ceco (Zheng, *et al.*, 2023).

No modelo de colite induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS), os resultados demonstraram que o eugenol promoveu um aumento no peso corporal e reduziu tanto o índice de atividade da doença quanto os escores patológicos do cólon em camundongos tratados com DSS ($P < 0,05$). Adicionalmente, o eugenol diminuiu a expressão de malondialdeído colônico (MDA), proteína desacopladora 2 (UCP2) e a fosforilação de p65, além de ter ativado a expressão da proteína 1 associada a ECH semelhante a kelch colônico e o fator nuclear (derivado de eritroide 2) semelhante a 2. No entanto, eugenol não alterou a microbiota intestinal dos camundongos tratados com DSS. Adicionalmente, o eugenol melhorou a colite em camundongos que receberam antibióticos, enquanto o transplante de microbiota fecal de camundongos previamente tratados com eugenol não conseguiu melhorar a colite. Em suma, o eugenol pode aliviar a colite ao atenuar a inflamação colônica e o estresse oxidativo, independentemente da microbiota intestinal (Chen *et al.*, 2021).

Em um estudo conduzido com eugenol, foi demonstrado o efeito protetor contra a disfunção gastrointestinal no modelo de estresse de restrição (RS). O eugenol mostrou-se eficaz na proteção contra o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais semelhantes aos da síndrome do intestino irritável (SII) no modelo RS. Ele reduziu a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal provocada pelo estresse. Além disso, o eugenol ajustou as alterações no sistema serotoninérgico cerebral, observadas em áreas específicas do cérebro como o córtex pré-frontal (PFC) e a amígdala, bem como no sistema noradrenérgico em todas as regiões cerebrais. Também melhorou o dano oxidativo induzido pelo estresse em diversas áreas do cérebro, o que pode representar um mecanismo adicional que complementa seu efeito no sistema nervoso central (SNC). Portanto, o eugenol pode ser potencialmente benéfico na prevenção da disfunção gastrointestinal induzida pelo estresse, frequentemente associada à SII (Garabadu *et al.*, 2015).

Tabela 1: Ficha documental com resultados do eugenol em modelos experimentais.

ARTIGO /AUTOR	DOSES	VIA/TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO	OBTENÇÃO	ANIMAL	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS OBTIDOS
Eugenol Reduced MPO, CD45 and HMGB1 Expression and Attenuated the Expression of Leukocyte Infiltration Markers in the Intestinal Tissue in Biliopancreatic Duct Ligation-Induced Pancreatitis in Rats Oikonomou <i>et al.</i> , 2023	15 mg/kg	Gavagem via oral / dose diária	Comercialmente	Ratos Wistar	Pancreatite Aguda (PA) induzida por ligadura do ducto	Eugenol atenuou a resposta inflamatória no intestino na PA. Alterações histopatológicas no tecido intestinal após a indução de PA foram positivamente correlacionadas com a expressão intestinal de MPO, CD45, HMGB1 e TNF α , bem como a expressão pancreática de IL-6 e TNF α . O efeito protetor do eugenol no tecido intestinal deu-se à redução da expressão pancreática de IL-6, IL-6 sérica e HMGB1, enquanto também foi positivamente correlacionado com a expressão intestinal de MPO e TNF α .
Eugenol alleviates Salmonella Typhimurium-infected cecal injury by modulating cecal flora and tight junctions accompanied by suppressing inflammation Zheng <i>et al.</i> , 2023	100 mg/kg	Pré-tratamento por gavagem via oral/ dose diária por 7 dias	Comercialmente	Frangos de corte	Frangos foram infectados com Salmonella Typhimurium (ST) para induzir lesão cecal e inflamação	Eugenol reduziu as alterações histopatológicas e a lesão ultraestrutural do ceco causadas pela infecção por ST, reduzindo o número de ST no ceco, restringindo Proteobacteria e Ruminococcus e mantendo a proporção de Firmicutes para Bacteroidetes (F/B), e melhorando a abundância relativa de Alistipes em comparação ao controle da infecção. Além disso, o eugenol sustentou a expressão de ZO-1, claudina-1 e proteínas de junção estreita de oclusão, reduziu os níveis de mRNA do MyD88, TLR4 e síntese de iNOS, a fosforilação de p65 e I κ B α na via de sinalização NF- κ B, bem como os níveis de mRNA de TNF- α , IL-1 β , IL-2 e IL-18 no tecido do ceco.
Eugenol Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Independent of Intestinal Microbiota in Mice Chen <i>et al.</i> , 2021	20 mg/kg	Gavagem via oral / dose diária	Comercialmente	Camundongos C57BL/6	Colite induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS)	Eugenol aumentou o peso corporal e reduziu o escore do índice de atividade da doença e os escores patológicos do cólon. Além disso, reduziu a expressão de MDA, UCP2 e fosforilação de p65, e ativou a expressão de proteína 1 associada a ECH semelhante a kelch colônico e fator nuclear (derivado de eritróide 2) semelhante a 2, mas não afetou a microbiota intestinal em camundongos tratados com DSS. Além disso, o eugenol melhorou a colite em camundongos tratados com antibióticos, enquanto o transplante de microbiota fecal de camundongos pré-administrados com eugenol falhou em melhorar a colite.
Protective effect of eugenol against restraint stress-induced gastrointestinal dysfunction: Potential use in irritable bowel syndrome Garabadu <i>et al.</i> , 2015.	12.5, 25, and 50 mg/kg	Gavagem via oral / dose diária durante 7 dias consecutivos	Comercialmente	Ratos Charles Foster	Estresse de restrição (RS)	O eugenol protege contra o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais no modelo RS. O eugenol diminuiu a hiperatividade induzida pela RS do eixo HPA, modulando alterações induzidas pelo estresse no sistema serotoninérgico cerebral em áreas cerebrais selecionadas, como PFC e amígdala, e no sistema noradrenérgico em todas as áreas cerebrais. Além disso, o dano oxidativo induzido pelo estresse em todas as regiões cerebrais foi melhorado pelo eugenol.

Fonte: Elaborado pelos autores

Descrição de siglas: fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88); receptor toll-like-4 (TLR4); síntese de óxido nítrico induzível (iNOS); fator nuclear kappa B (NF- κ B); malondialdeído colônico (MDA); proteína desacopladora 2 (UCP2); mieloperoxidase (MDA); Cluster de Diferenciação 45 (CD45); Proteína de Alta Mobilidade Grupo Box 1 (HMGB1); Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α); Interleucina 6 (IL-6); Resposta Primária de Diferenciação Mieloide 88 (MyD88); Inibidor de κ B Alfa (I κ B α); Fator Nuclear kappa-light-chain-enhancer de células B ativadas (NF- κ B); Interleucina 1 Beta (IL-1 β); Interleucina 2 (); IL-2); Interleucina 18 (IL-18); Proteína Desacopladora 2 (UCP2).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, o eugenol mostrou-se um agente terapêutico promissor em diversos modelos experimentais de inflamação e estresse que acometem o trato gastrointestinal. Em modelos de pancreatite aguda e colite, o eugenol demonstrou capacidade significativa para reduzir a resposta inflamatória e melhorar a integridade do tecido intestinal, além de influenciar marcadores inflamatórios e proteínas relacionadas à inflamação. Seu efeito protetor também foi observado em infecções por *Salmonella Typhimurium* e disfunção gastrointestinal induzida por estresse, onde o eugenol ajudou a preservar a saúde intestinal e a modular a microbiota e o estresse oxidativo. Esses resultados sugerem que o eugenol pode oferecer benefícios terapêuticos eficazes no tratamento de condições inflamatórias e disfuncionais do trato gastrointestinal através de múltiplos mecanismos.

REFERÊNCIAS

- AREFIAN, H. et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. **The Journal of Infection**, v. 74, n. 2, p. 107-117, fev. 2017.
- ATTOKARAN, M. Natural food flavors and colorants. **Hoboken, N.J.:** Wiley-Blackwell, 2011. 448 p. 1-14, 2017.
- BALDISSEROTTO, B.; PARODI, T. V.; STEVENS, E. D. Lack of postexposure analgesic efficacy of low concentrations of eugenol in zebrafish. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 1, p. 48–56, 2018.
- BARBOZA, J. N. et al. An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018.
- BEZERRA, D. P.; MILITÃO, G. C. G.; DE MORAIS, M. C.; DE SOUSA, D. P. The dual antioxidant/prooxidant effect of eugenol and its action in cancer development and treatment. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1367, 2017.
- CHARALAMBOUS, G. (Ed.). The Quality of Foods and Beverages V1: **Chemistry and Technology**. Elsevier, 2012.
- CHATTERJEE, D.; BHATTACHARJEE, P. Use of eugenol-lean clove extract as a flavoring agent and natural antioxidant in mayonnaise: Product characterization and storage study. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 8, p. 4945–4954, 2015.
- CHEN, S. et al. Eugenol alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis independent of intestinal microbiota in mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 36, p. 10506-10514, 15 set. 2021.

- CLARK, J. A.; COOPERSMITH, C. M. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. **Shock**, v. 28, n. 4, p. 384-393, 2007.
- COELHO-DE-SOUZA, A. N. et al. Essential oil of *Croton zehntneri* and its major constituent anethole display gastroprotective effect by increasing the surface mucous layer. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 26, p. 1–10, 2012.
- DA SILVA, F. F. M. et al. Eugenol derivatives: synthesis, characterization, and evaluation of antibacterial and antioxidant activities. **Chemical Centric Journal**, v. 12, art. 34, 2018.
- DAI, J.-P.; ZHAO, X. F.; ZENG, J. et al. Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61026, 2013.
- DARVISHI, E.; OMIDI, M.; BUSHEHRI, A. A. S.; GOLSHANI, A.; SMITH, M. L. The antifungal eugenol perturbs dual aromatic and branched-chain amino acid permeases in the cytoplasmic membrane of yeast. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76028, 2013.
- DELANO, M. J.; WARD, P. A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. **Immunologic Reviews**, v. 274, n. 1, p. 330–353, nov. 2016.
- DERVIS, E.; YURT KILCAR, A.; MEDINE, E. I. et al. In vitro incorporation of radioiodinated eugenol on adenocarcinoma cell lines (Caco2, MCF7, and PC3). **Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals**, v. 32, n. 3, p. 75–81, 2017.
- DEVI, S. et al. Targeting cardiovascular risk factors with eugenol: an anti-inflammatory perspective. **Inflammopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 307-317, fev. 2024. doi: 10.1007/s10787-023-01392-w. Epub 12 dez. 2023. PMID: 38085446.
- DIOGENES, M. J. N.; MATOS, F. J. A. Dermatite de contato por plantas (DCP). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 74, n. 6, p. 629–634, 1999.
- DOUDAKMANIS, C. et al. Bacterial translocation in patients undergoing major gastrointestinal surgery and its role in postoperative sepsis. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 12, n. 6, p. 106–114, 22 nov. 2021.
- GARABADU, D. et al. Protective effect of eugenol against restraint stress-induced gastrointestinal dysfunction: potential use in irritable bowel syndrome. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 53, n. 7, p. 968-974, jul. 2015.
- GARABADU, D. et al. Protective effect of eugenol against restraint stress-induced gastrointestinal dysfunction: potential use in irritable bowel syndrome. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 53, n. 7, p. 968-974, jul. 2015.
- GÜLCİN, İ. Antioxidant activity of eugenol: a structure-activity relationship study. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 9, p. 975-985, 2011.

- HAMED, S. F.; SADEK, Z.; EDRIS, A. Antioxidant and antimicrobial activities of clove bud essential oil and eugenol nanoparticles in alcohol-free microemulsion. **Journal of Oleo Science**, v. 61, n. 11, p. 641–648, 2012.
- HIRUMA-LIMA, C. A. et al. Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara* Benth. on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. *Phytomedicine*, v. 9, p. 523–529, 2002.
- HSU, J. F. et al. Incidence, clinical characteristics and attributable mortality of persistent bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. **PLoS One**, v. 10, n. 4, e0124567, 2015.
- HUONG, N. T. et al. In vitro antioxidant activity of Vietnamese ginseng saponin and its components. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 21, n. 9, p. 978-981, set. 1998.
- INSTITUTO LATINO-AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE - ILAS. **Relatório Nacional 2023**. Disponível em: <<https://ilas.org.br/relatorio-nacional-2023/>>. Acesso em: 7 setembro 2024.
- INSTITUTO LATINO-AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE - ILAS. **Sepse: um problema de saúde pública**. CFM, 90 p., 2015.
- ISKANDER, K. N. et al. Sepsis: Multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 3, p. 1247-1288, 2013.
- JABRI, M.-A. et al. Human neutrophils ROS inhibition and protective effects of *Myrtus communis* leaves essential oils against intestinal ischemia/reperfusion injury. *RSC Advances*, v. 1, p. 1–9, 2016.
- JORDÁN, M. J.; TANDON, K.; SHAW, P. E.; GOODNER, K. L. Aromatic profile of aqueous banana essence and banana fruit by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and gas chromatography-olfactometry (GC-O). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 10, p. 4813–4817, 2001.
- KATS, S. et al. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 39, n. 4, p. 451-458, 2011.
- KIM, S. S.; OH, O. J.; MIN, H. Y. et al. Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells. **Life Sciences**, v. 73, n. 3, p. 337–348, 2003.
- LEE, K. G.; SHIBAMOTO, T. Antioxidant properties of aroma compounds isolated from soybeans and mung beans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 4290–4293, 2000.

- LEWIS, K. et al. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 16, n. 7, p. 1138-1148, 2010.
- MADAN, J. C. et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 97, n. 6, p. F456-F462, 2012.
- MARCHESE, A. et al. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 43, n. 6, p. 668-689, nov. 2017.
- MAROTTI, R.; PICCAGLIA, R.; GIOVANELLI, E. Differences in essential oil composition of basil (*Ocimum basilicum* L.) Italian cultivars related to morphological characteristics. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 44, n. 12, p. 3926–3929, 2005.
- MASLOWSKI, K. M. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**, v. 461, n. 7268, p. 1282-1286, 2009.
- MATSUNAGA, T. et al. Isolation of the antiulcer compound in essential oil from the leaves of *Cryptomeria japonica*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 23, p. 595–598, 2000.
- MOHAMMADI NEJAD, S.; ÖZGÜNEŞ, H.; BAŞARAN, N. Pharmacological and toxicological properties of eugenol. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 201-206, ago. 2017.
- OIKONOMOU, P. et al. Eugenol reduced MPO, CD45 and HMGB1 expression and attenuated the expression of leukocyte infiltration markers in the intestinal tissue in biliopancreatic duct ligation-induced pancreatitis in rats. **Medicina Kaunas**, v. 60, n. 1, art. 74, 30 dez. 2023.
- PEREIRA, C. A. et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. **PLoS One**, v. 8, n. 7, e68144, 2013.
- PHUA, J. et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. **Critical Care**, v. 17, n. 5, R202, 2013.
- PROTZEN, K.-D. Produktion und Marktbedeutung ätherischer Öle. In: CARLE, R. (Ed.). **Ätherische Öle – Anspruch und Wirklichkeit**. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993. p. 23-32.
- RAJPUT, J. D.; BAGUL, S. D.; PETE, U. D.; ZADE, C. M.; PADHYE, S. B.; BENDRE, R. S. Perspectives on medicinal properties of natural phenolic monoterpenoids and their hybrids. **Molecular Diversity**, v. 22, n. 1, p. 225–245, 2018.
- RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200-211, 18 jan. 2020.

- SEDIGHI, M.; NAZARI, A.; FAGHIHI, M. et al. Protective effects of cinnamon bark extract against ischemia-reperfusion injury and arrhythmias in rat. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 10, p. 1983–1991, 2018.
- SILVEIRA E SÁ, R. de Cássia da; ANDRADE, L. N.; SOUSA, D. P. de. A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. **Molecules**, v. 19, n. 2, p. 1459–1480, 2014.
- SINA, C. et al. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. **Journal of Immunology**, v. 183, n. 11, p. 7514-7522, 2009.
- SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 23 fev. 2016.
- SMITH, R. L. et al. A procedure for the safety evaluation of natural flavor complexes used as ingredients in food: essential oils. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, p. 345-363, 2005.
- SOUSA, D. P. Medicinal Essential Oils: Chemical, Pharmacological and Therapeutic Aspects. **Nova Science Publishers**, 2012.
- TAHER, Y. A.; SAMUD, A. M.; EL-TAHER, F. E. et al. Experimental evaluation of anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic activities of clove oil in mice. **Libyan Journal of Medicine**, v. 10, n. 1, p. 28685, 2015.
- TREMAROLI, V.; BACKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 242-249, 2012.
- TSUCHIYA, H. Anesthetic agents of plant origin: A review of phytochemicals with anesthetic activity. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1369, 2017.
- WU, B. N.; HWANG, T. L.; LIAO, C. F.; CHEN, I. J. Vaninolol: A new selective beta 1-adrenoceptor antagonist derived from vanillin. **Biochemical Pharmacology**, v. 48, n. 1, p. 101–109, 1994.
- ZARI, A. T.; ZARI, T. A.; HAKEEM, K. R. Anticancer properties of eugenol: a review. **Molecules**, v. 26, n. 23, art. 7407, 6 dez. 2021.
- ZHANG, H.; CHEN, X.; HE, J. J. Pharmacological action of clove oil and its application in oral care products. **Oral Care Industry**, v. 19, p. 23–24, 2009.
- ZHANG, P.; ZHANG, E.; XIAO, M.; CHEN, C.; XU, W. Study of anti-inflammatory activities of α -D-glucosylated eugenol. **Archives of Pharmacal Research**, v. 36, n. 1, p. 109–115, 2013.

ZHENG, S. et al. Eugenol alleviates Salmonella Typhimurium-infected cecal injury by modulating cecal flora and tight junctions accompanied by suppressing inflammation. **Microbial Pathogenesis**, v. 179, art. 106113, jun. 2023.

PALMITOILETANOLAMIDA (PEA): POTENCIAL TERAPÊUTICO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E NEUROINFLAMATÓRIAS

PALMITOYLETHANOLAMIDE (PEA): THERAPEUTIC POTENTIAL IN NEURODEGENERATIVE AND NEUROINFLAMMATORY DISEASES

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-20

Cleonice Batista de Oliveira Neta¹
Gabrielly Pereira da Silva¹
Nicole Lopes de Oliveira¹
Raiane Braga Vieira Gonçalves¹
Madna Costa Freitas²
Gislei Frota Aragão³

¹ Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Mestranda em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

³ Professor adjunto. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O Palmitoiletanolamida (PEA) é uma amida endógena com efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, que interage com receptores canabinóides CB1 e CB2, além de interagir também com o receptor ativado por proliferadores peroxissomais tipo alfa (PPAR- α). Este estudo é definido como uma revisão narrativa de caráter qualitativo com artigos publicados entre os anos de 2019 a 2023. Os resultados mostram que o PEA pode melhorar a função neurológica e aliviar a dor em condições como hemorragia intracerebral e neuropatia diabética. Além disso, formas ultramicronizadas do PEA mostraram maior eficácia em reduzir inflamação e estresse oxidativo, em condições como hemorragia intracerebral e neuropatia diabética, onde o PEA demonstrou efeitos neuroprotetores e alívio da dor. Porém, este estudo destaca a necessidade de mais pesquisas para validar o uso do PEA como tratamento para doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias.

Palavras-chave: Palmitoiletanolamida. PEA. Neuroproteção. Inflamação. Receptores canabinóides.

ABSTRACT

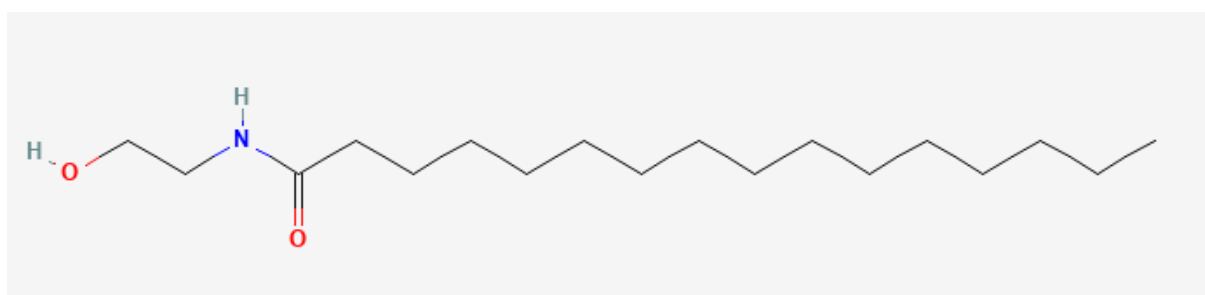
Palmitoylethanolamide (PEA) is an endogenous amide with neuroprotective and anti-inflammatory effects, which interacts with CB1 and CB2 cannabinoid receptors, as well as with the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α). This study is defined as a qualitative narrative review with articles published between 2019 and 2023. The results show that PEA can improve neurological function and relieve pain in conditions such as intracerebral hemorrhage and diabetic neuropathy. In addition, ultramicronized forms of PEA showed greater efficacy in reducing inflammation and oxidative stress, in conditions such as intracerebral hemorrhage and diabetic neuropathy, where PEA demonstrated neuroprotective effects and pain relief. However, this study highlights the need for more research to validate the use of PEA as a treatment for neurodegenerative and neuroinflammatory diseases.

Keywords: Palmitoylethanolamide. PEA. Neuroprotection. Inflammation. Cannabinoid receptors.

1. INTRODUÇÃO

O Palmitoiletanolamida (PEA) – Figura 1 - é uma amida de ácido graxo endógena que apresenta crescente notoriedade devido ao seu potencial terapêutico em doenças crônicas e neuroinflamações. Como um modulador biológico natural, o PEA proporciona efeitos neuroprotetores, analgésicos e anti-inflamatórios ao interagir com diversos receptores, dentre eles o receptor ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR- α) e os receptores canabinoides (CB1 e CB2), que fazem parte do sistema endocanabinoide em humanos (Morsanuto *et al*, 2020).

Figura 1: Palmitoiletanolamida (PEA).



Fonte: PubChem, 2024.

Em modelos clínicos e pré-clínicos, o PEA tem apresentado resultados favoráveis em tratamentos de condições neuroinflamatórias. De acordo com um recente estudo, o PEA exerce papel na manutenção da homeostase celular, agindo como um mediador da resolução de processos inflamatórios. O PEA é sintetizado/metabolizado tanto pela micróglia quanto pelos mastócitos. Além disso, ela modula negativamente a ativação dos mastócitos e da micróglia, e níveis teciduais muito interessantes de PEA são aumentados em regiões cerebrais que estão implicadas na nocicepção e na medula espinhal após a indução de dor neuropática e outras condições relacionadas a derrames (Guoyang Zhou *et al*, 2022).

As propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras do PEA foram descritas em 1957. No entanto, foi o trabalho crucial da ganhadora do Nobel Rita Levi-Montalcini que reacendeu a atenção nesta molécula na década de 1990, ajudando a revelar seus efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos. O uso terapêutico do PEA levou muitos pesquisadores a realizarem estudos nessa área. Assim, foi demonstrado que o tratamento com PEA resulta em uma redução significativa na dor total e na interferência da dor, além de melhorias significativas na qualidade do sono e uma redução significativa nos níveis de inflamação (“Emily Pickering *et al*, 2022”).

A relevância desta pesquisa consiste em investigar os efeitos do PEA, a fim de reduzir o risco de doenças neurodegenerativas ou durante o envelhecimento saudável (Morsanuto et al, 2020).

Por conseguinte, este capítulo de livro teve como objetivo coletar, analisar e discutir a literatura referente à publicação de estudos sobre o Palmitoiletanolamida e o andamento da sua contribuição em doenças neurodegenerativas crônicas com envolvimento neuroinflamatório para os indivíduos.

2. METODOLOGIA

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura com base qualitativa, a fonte de pesquisa foi a base de dados PubMed. Foram selecionados os seguintes descritores, conforme o *Medical Subject Headings (MeSH)*: “*Palmitoylethanolamide*”, “*Neuroinflammation*” e “*Neurodegenerative chronic disease*”. Os estudos foram selecionados com base no período de 2019 a 2023. Foram encontrados 14 artigos, contudo, somente 4 trabalhos foram utilizados de acordo com os critérios de “inclusão” e “exclusão”.

2.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS

A ferramenta PICO foi utilizada para formular a pergunta central da pesquisa, além de auxiliar na busca dos dados. A pergunta PICO foi descrita conforme o apresentado na tabela 1.

Tabela 1: Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Indivíduos com doenças neuroinflamatórias ou neurodegenerativas.
Intervenção	Uso de Palmitoiletanolamida (PEA) como tratamento terapêutico.
Controle	Tratamentos convencionais ou placebo.
Desfecho	Efeitos neuroprotetores, analgésicos, anti-inflamatórios e modulação da inflamação

Fonte: Autoria Própria

2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados artigos que atendessem aos critérios propostos pela pergunta PICO. Não houve limitação quanto à idade dos participantes ou duração do tratamento. Foram aceitos artigos somente do período dos últimos cinco anos.

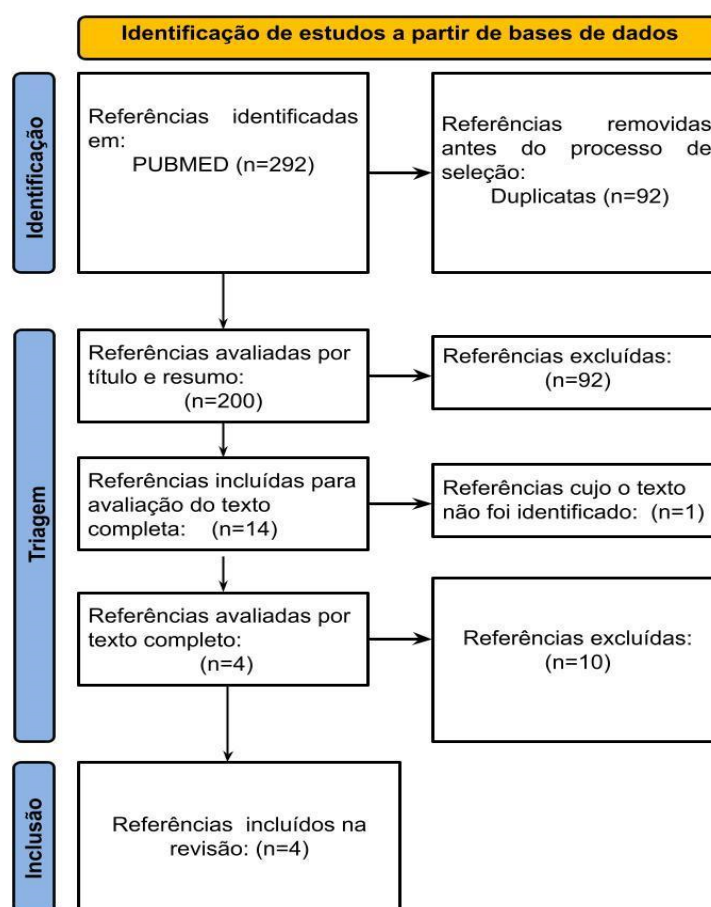
2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os artigos sobre aplicação do palmitoiletanolamida, artigos que fugiam do eixo neurológico, assim como trabalhos de revisões de literatura e teses.

2.5. SUMÁRIO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS

Inicialmente foram encontrados 292 trabalhos com a aplicação dos descritores. Dentre eles, 200 artigos foram analisados com o uso do descritor principal: Palmitoiletanolamida. Ao final, foram selecionados 14 artigos, dentre os quais, apenas 4 foram incluídos na revisão para leitura integral e análise, como mostra no *flow chart*, adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção de estudos



Fonte: "Autoria própria".

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS DO TRABALHO

Dois trabalhos foram pré-clínicos que utilizaram camundongos em seus experimentos. Os outros dois foram um ensaio clínico randomizado e um estudo experimental onde utilizaram pacientes e células de humanos e camundongos. Em um dos experimentos com

camundongos, a administração de PEA após uma hemorragia intracerebral contribuiu para a melhora da função neurológica e motora dos animais, além de atenuar a inflamação e alterar a resposta inflamatória nas células nervosas (Zhou et al., 2022). No ensaio clínico randomizado que envolveu 70 indivíduos com neuropatia periférica diabética, a ingestão de 600 mg de PEA por um período de 8 semanas levou a uma redução considerável da dor, aprimorou a qualidade do sono e diminuição dos marcadores inflamatórios no organismo (Pickering et al., 2022).

Além disso, no experimento com células intestinais e astrogliais, o PEA dissolvido em um formato especial mostrou melhor absorção e foi mais eficaz em reduzir estresse oxidativo e inflamação, comparada ao PEA em forma micronizada. (Morsanuto et al., 2020). Por último, no contexto da Doença de Parkinson, estudos indicam que níveis elevados da enzima NAAA estão associados à neurotoxicidade. Inibir essa enzima mostrou potencial para proteger os neurônios e melhorar a função motora, sugerindo que a modulação de NAAA pode ser uma estratégia terapêutica promissora (Palese et al., 2022) . A tabela 2 mostra as principais características e informações extraídas dos artigos selecionados.

Tabela 2: Principais informações obtidas nos artigos selecionados

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TRATAMENTO	MÉTODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Zhou et al. (2022)	pré-clínico	camundongos machos	10mg/kg do PEA realizada 1 hora após a hemorragia intracerebral (ICH), seguida de administrações diárias por três dias.	Modelo de hemorragia intracerebral (ICH) em camundongos Avaliação da função neurocomportamental.	O PEA melhora a função neurológica e motora após ICH; melhora a lesão neuroinflamatória e promove a mudança na polarização da microglia de fenótipos pró-inflamatórios para antiinflamatórios in vivo.
Pickering et al (2022)	ensaio clínico randomizado	70 participantes diagnosticados com neuropatia periférica diabética (PNP) relacionada ao diabetes tipo 1 ou tipo 2	600mg de PEA ou placebo durante 8 semanas.	Avaliação da dor neuropática e de tipos específicos de dor usando os questionários BPI-DPN e NPSI; Avaliação da qualidade do sono (avaliada pela escala MOS sleep scale), humor (DASS-21), metabolismo da glicose e inflamação (com medições de interleucina-6 e proteína C reativa).	Redução significativa na dor total e na interferência da dor medida pelo BPI-DPN e na pontuação total e subescalas do NPSI no grupo que recebeu PEA; O grupo tratado com PEA melhorou o índice de problemas de sono e suas subescalas; Os escores de depressão do DASS-21 reduziram no grupo PEA; Os níveis de interleucina-6 e proteína C reativa diminuíram no grupo.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TRATAMENTO	MÉTODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
<u>Morsanuto et al. (2020)</u>	estudo <i>in vitro</i>	Células Intestinais Caco-2 e Células Astrogliais Primárias de camundon-gos	Administração de PEA dissolvida em FM-LipoMatrix® em combinação ou não com ácido lipóico (50 µM) e vitamina D3 (100 nM) e PEA micronizada	Testados inibidores específicos de receptores CB1 e CB2, análise da absorção e estresse oxidativo, LPS (500 ng/mL) utilizado para verificar propriedades neuroprotetoras.	O PEA-FM apresentou melhor absorção intestinal do que o PEA micronizado, especialmente após 3 horas. A combinação com ácido lipóico e vitamina D3 melhorou essa absorção. O PEA-FM aumentou a viabilidade celular e reduziu os níveis de ROS e NO de forma mais eficaz que o PEA micronizado. Além disso, ativou mais eficientemente o PPARα e os receptores CB2 endocanabinoides, com a combinação de ácido lipóico e vitamina D3 potencializando esses efeitos e reduzindo a inflamação e o estresse oxidativo. Ambos os compostos ativaram o CB2, mas o PEA-FM combinado ativou o CB1 de forma mais eficaz.
<u>Palese et al. (2022)</u>	pré-clínico	camundongos e pessoas com Doença de Parkinson	Inibição farmacológica da atividade de NAAA para avaliar seu impacto na morte dos neurônios dopaminérgicos e nos sintomas parkinsonianos em modelos animais. Deleção do Gene Naaa em camundongos	Em células SH-SY5Y expostas a 6-OHDA e MPTP, foram analisados os níveis de PEA e a expressão de NAAA. Em modelos de camundongos, 6-OHDA ou MPTP foram administrados para induzir sintomas parkinsonianos e a proteção neuronal foi estudada através da deleção do gene Naaa e da inibição farmacológica de NAAA. Além disso, foi investigada a expressão de NAAA em amostras de cérebro e exossomos sanguíneos de pacientes com Parkinson em comparação com controles.	As neurotoxinas como 6-OHDA e MPP+ aumentam a expressão de NAAA e reduzem PEA em células nervosas, prejudicando a viabilidade celular. Em camundongos, o aumento de NAAA após tratamento com 6-OHDA está associado à neurotoxicidade, mas a inibição de NAAA pode proteger e melhorar a função motora. Em pacientes com Parkinson, os níveis elevados de NAAA foram encontrados no córtex cerebral e em vesículas extracelulares, sugerindo que a modulação de NAAA pode ser uma abordagem terapêutica.

4. DISCUSSÃO

O Palmitoiletanolamida apresenta mecanismos de ação multifacetados, os quais têm se mostrado relevantes na modulação da dor e da inflamação, especialmente no contexto de doenças crônicas e neuroinflamatórias. Por meio de sua atuação no sistema endocanabinoide

e na modulação de receptores como PPAR- α , CB1 e CB2, o PEA exerce efeitos neuroprotetores, analgésicos e anti-inflamatórios (Morsanuto, *et al*, 2020).

Em processos inflamatórios, o PEA não apenas desempenha importante papel na modulação da atividade de mastócitos e micróglia, mas também demonstra efeitos anti-inflamatórios pela sua capacidade de inibir a degranulação de mastócitos, além de reduzir a produção de óxido nítrico, o influxo de neutrófilos e a expressão de proteínas pró-inflamatórias, como a iNOS. Esses mecanismos reforçam a função neuroprotetora e antinociceptiva do PEA, o que reflete seu potencial terapêutico em condições associadas a doenças neurodegenerativas e à neuroinflamação (Cordaro, *et al*, 2020).

Estudos pré-clínicos observaram que os níveis endógenos de PEA aumentam significativamente em tecidos inflamados. Nos tecidos cerebrais de animais em uma condição semelhante à esclerose múltipla e após lesão na medula espinhal, níveis aumentados de PEA foram observados, o que sugere uma resposta adaptativa a danos inflamatórios. Além disso, estudos pré-clínicos demonstraram que a contribuição exógena do PEA em condições que acompanham processos inflamatórios pode ajudar na desinflamação e na restauração da homeostase tecidual (Cordaro, *et al*, 2020).

Em um modelo pré-clínico de hemorragia intracerebral (ICH) realizado com camundongos machos, foi observado que o PEA possui efeitos significativos na transformação dos fenótipos da microglia após a indução de ICH. Os resultados encontrados indicaram que a administração do PEA diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias associadas à ativação do fenótipo M1 da microglia, enquanto promoveu a polarização para o fenótipo M2, relacionado a propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Com isso, levanta-se a possibilidade de explorar o PEA como intervenção precoce em condições de lesões cerebrais agudas, nas quais o controle da resposta inflamatória é crítico para a prevenção da evolução do dano neurológico (Guoyang Zhou, *et al*, 2022).

Numerosos estudos clínicos, inspirados em resultados pré-clínicos e no perfil farmacológico do PEA, utilizaram o composto nas formas micronizada (PEA-m) e ultramicronizada (PEA-um) em condições patológicas associadas à dor crônica e à neuroinflamação. As formas utilizadas foram preferíveis em relação ao PEA não micronizado por apresentarem ação farmacológica relativamente superior na dor inflamatória induzida por carragenina. Essa evidência sugere que a redução no tamanho das partículas aprimora a eficácia e a biodisponibilidade do composto, o que justifica a formulação escolhida. Os

resultados obtidos, além de demonstrarem o alívio significativo da dor como efeito da administração do PEA-m e do PEA-um, também revelaram a possibilidade de redução do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o que pode minimizar os efeitos colaterais associados ao uso prolongado desses fármacos (Cordaro, *et al*, 2020; D'Amico, *et al*, 2020).

Um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, quádruplo-cego e realizado na Austrália, com 70 participantes diagnosticados com diabetes tipo 1 ou tipo 2, investigou a tolerabilidade, a segurança e a eficácia do uso do PEA na dor neuropática. Na mesma proporção, pela duração de 8 semanas, um grupo foi atribuído ao tratamento e o outro ao placebo. Os resultados demonstraram a eficácia analgésica do PEA para dor neuropática leve a moderada em pacientes com neuropatia periférica diabética, mesmo naqueles que utilizavam outros tratamentos, o que sugere um papel promissor dessa substância em medidas primárias ou adjuvantes para o alívio da dor. Entretanto, estudos que avaliem os efeitos do PEA em longo prazo, com maiores e mais diversificadas amostras, fazem-se necessários à compreensão de sua atuação no tratamento da neuropatia diabética e de outras condições crônicas associadas à neuroinflamação (Pickering, *et al*, 2022).

Apesar dos resultados promissores, é essencial a expansão dos estudos clínicos para que seja possível validar a eficácia do PEA em diferentes populações e condições patológicas. A baixa disponibilidade de ensaios clínicos de larga escala e de longa duração limita uma avaliação mais abrangente dos efeitos do PEA quanto à sua segurança e à sua eficácia. O aprofundamento dessa discussão deve ser enfatizado especialmente no que tange à populações mais vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades. Isso se deve ao fato de que as respostas individuais dos variados perfis de pacientes e de condições clínicas à terapia podem influenciar os resultados.

Diante disso, pesquisas futuras devem explorar o potencial terapêutico do Palmitoiletanolamida e validar os achados existentes ao incluir ensaios clínicos mais amplos e rigorosos, com o devido respeito às diretrizes éticas e científicas vigentes. O uso de biomarcadores específicos devem ser considerados para monitorar a resposta e a eficácia do PEA com maior precisão. Ademais, estudos que realizem análises comparativas entre o PEA e outras terapias convencionais podem explorar melhor seu potencial como tratamento primário ou adjuvante no manejo de condições neurodegenerativas e neuroinflamatórias.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Palmitoiletanolamida (PEA) mostra um potencial terapêutico significativo em doenças neurodegenerativas crônicas e neuroinflamatórias devido aos seus efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, mediado por interações com os receptores PPAR- α , CB1 e CB2. Esta revisão da literatura, abrangendo estudos de 2019 a 2023, evidencia que o PEA pode melhorar a função neurológica e reduzir a dor em condições como hemorragia intracerebral e neuropatia periférica diabética, com formas ultramicronizadas oferecendo maior eficácia na redução de estresse oxidativo e inflamação. Apesar dos resultados promissores, são necessárias mais pesquisas para confirmar sua eficácia e explorar seu uso em comparação com outras terapias.

REFERÊNCIAS

YU, Longhe; GUAN, Chengjie; YANG, Li. Palmitoylethanolamide ameliorates neuroinflammation through PPAR- α modulation to promote functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neuroscience Letters*, v. 781, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136694>. Acesso em: 03 set. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Palmitoylethanolamide ameliorates neuroinflammation through PPAR- α modulation to promote functional outcome after intracerebral hemorrhage. **PubMed**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35469820/>. Acesso em: 05 set. 2024.

MURDOLO, Giovanni et al. A randomized clinical trial assessing safety and efficacy of palmitoylethanolamide in treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/pm/pnac075>. Acesso em: 04 set. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. A randomized clinical trial assessing safety and efficacy of palmitoylethanolamide in treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. **PubMed**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36057884/>. Acesso em: 05 set. 2024.

D' AMICO, R. *et al.* ALIAmides Update: Palmitoylethanolamide and its formulations on management of peripheral neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 15, p. 5330, Jul. 2020. DOI 10.3390/ijms21155330. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21155330>. Acesso em: 03 set. 2024.

CORDARO, M.; CUZZOCREA, S.; CRUPI, R. An update of Palmitoylethanolamide and Luteolin effects in preclinical and clinical studies of neuroinflammatory events. *Antioxidants*, v. 9, n. 3, p. 216, Mar. 2020. DOI 10.3390/antiox9030216. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox9030216>. Acesso em: 03 set. 2024.

CAPÍTULO XXI

MECANISMOS DE AÇÃO NEUROPROTETORA DA QUERCETINA E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

NEUROPROTECTIVE MECHANISMS OF QUERCETIN AND ITS THERAPEUTIC POTENTIAL IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-21

Renê Felipe de Freitas¹

Iara Késsila Milhome Vasconcelos²

Madna Costa Freitas³

Vitória Emily Guimarães do Nascimento⁴

David Ribeiro Fontenele¹

Edna Maria Camelo Chaves⁵

Gislei Frota Aragão⁶

¹ Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

⁴ Graduanda do curso de Enfermagem. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Doutora em Farmacologia. Professora Adjunta da Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁶ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará- UECE

RESUMO

A quercetina é um flavonoide com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, amplamente encontrado em alimentos vegetais. Devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e modular o estresse oxidativo e a neuroinflamação, seu potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla, tem sido alvo de intenso estudo. A quercetina neutraliza radicais livres, regula respostas inflamatórias e protege contra a apoptose neuronal. No entanto, sua baixa biodisponibilidade limita sua eficácia clínica, o que levou ao desenvolvimento de estratégias como sistemas de liberação controlada. Em modelos experimentais, a quercetina mostrou efeitos promissores na redução de placas beta-amiloide no Alzheimer, proteção de neurônios dopaminérgicos no Parkinson e modulação da inflamação na esclerose múltipla. Apesar de resultados experimentais favoráveis, há uma necessidade de mais ensaios clínicos para confirmar seu efeitos. Em conclusão, a quercetina destaca-se como uma candidata promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas, mas são necessários avanços nas formulações farmacológicas para superar suas limitações de biodisponibilidade e mais pesquisas para garantir sua segurança e eficácia clínica.

Palavras-chave: Quercetina. Neuroproteção. Doenças Neurodegenerativas.

ABSTRACT

Quercetin is a flavonoid with antioxidant and anti-inflammatory properties, widely found in plant-based foods. Due to its ability to cross the blood-brain barrier and modulate oxidative stress and neuroinflammation, its therapeutic potential in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's, and Multiple Sclerosis, has been the focus of intense study. Quercetin neutralizes free radicals, regulates inflammatory responses, and protects against neuronal apoptosis. However, its low bioavailability limits its clinical efficacy, leading to the development of strategies such as controlled release systems. In experimental models, quercetin has shown promising effects in reducing beta-amyloid plaques in Alzheimer's, protecting dopaminergic neurons in Parkinson's, and modulating inflammation in multiple sclerosis. Despite favorable experimental results, more clinical trials are needed to confirm its effects.

Conclusively, quercetin stands out as a promising candidate for the treatment of neurodegenerative diseases, but advances in pharmacological formulations are needed to overcome its bioavailability limitations, along with further research to ensure its safety and clinical efficacy.

Keywords: Quercetin. Neuroprotection. Neurodegenerative Diseases.



1. INTRODUÇÃO

A quercetina, 3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavona, é um flavonoide amplamente encontrado em uma variedade de alimentos vegetais, incluindo frutas, vegetais e chás, e é conhecida por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (David; Arulmoli; Parasuraman, 2016). Além disso, a quercetina tem sido utilizada como suplemento nutricional, sendo sugerida a ingestão diária de 1,5 g de aglicona (FDA, 2010 apud Suganthi et al., 2016). Diversos estudos indicam que a quercetina apresenta uma ampla gama de atividades farmacológicas benéficas à saúde, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anticancerígenos, antivirais, antimicrobianos e neuroprotetores (Costa *et al.*, 2016; Nguyen; Bhattacharya, 2022; Salehi *et al.*, 2020).

Em um contexto de crescente prevalência de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, a exploração de compostos naturais com potencial terapêutico tem se tornado uma área de intenso interesse. A quercetina é particularmente notável devido à sua habilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e modular processos celulares críticos relacionados ao estresse oxidativo e à neuroinflamação (Feng *et al.*, 2023). Dessa forma, a presente revisão tem como objetivo explorar a quercetina, examinando suas propriedades químicas, mecanismos de ação, e seu impacto potencial em doenças neurológicas, bem como discutir as implicações de suas características para aplicações terapêuticas futuras.

2. ESTRUTURA QUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA QUERCETINA

2.1. ESTRUTURA QUÍMICA DA QUERCETINA

A quercetina é um flavonoide do grupo dos polifenóis, caracterizado por uma estrutura molecular complexa que consiste em dois anéis benzênicos interligados por uma cadeia de carbono e um grupo cetona. Esta estrutura é fundamental para suas propriedades antioxidantes, pois permite a quercetina se ligar e neutralizar radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo celular (Al-Zharani *et al.*, 2023). A quercetina é encontrada predominantemente em sua forma de glicósido, como a quercetina-3-O-glicosídeo, o que influencia sua solubilidade e biodisponibilidade (George; Dellaire; Rupasinghe, 2017).

2.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A quercetina é reconhecida por sua potente atividade antioxidante, que ajuda a proteger as células contra danos oxidativos. Ela atua se ligando a radicais livres e espécies

reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), reduzindo a oxidação de lipídios, proteínas e DNA. Além disso, a quercetina possui propriedades anti-inflamatórias significativas, que podem modular a resposta inflamatória e reduzir a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e citocinas (Carrilo-Martinez, 2024).

2.3. DESAFIOS NA BIODISPONIBILIDADE

Apesar de suas propriedades benéficas, a quercetina enfrenta desafios em termos de biodisponibilidade. Sua baixa solubilidade em água e a rápida metabolização no trato gastrointestinal limitam a quantidade de quercetina que atinge a circulação sistêmica e o sistema nervoso central. Estratégias para melhorar a biodisponibilidade incluem a utilização de sistemas de liberação controlada, como nanopartículas e lipossomas, bem como a combinação com adjuvantes que inibem a degradação enzimática e melhoram a absorção (Rich *et al.*, 2017; Joseph *et al.*, 2022).

3. MECANISMOS DE AÇÃO NEUROPROTETORA DA QUERCETINA

3.1. MODULAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é um fator crítico na patogênese de doenças neurodegenerativas, sendo causado pelo excesso de radicais livres e EROs que danificam as células nervosas. A quercetina atua como um potente antioxidante, reduzindo a carga oxidativa no sistema nervoso central e protegendo as células neuronais contra danos. Estudos demonstram que a quercetina pode melhorar a função mitocondrial, preservar a integridade da membrana mitocondrial e manter a produção de ATP, todos fundamentais para a saúde neuronal e a prevenção da neurodegeneração (Rayamajhi *et al.*, 2013; Qiu; Luo; Chen, 2018).

3.2. REGULAÇÃO DA NEUROINFLAMAÇÃO

A neuroinflamação é uma resposta inflamatória no sistema nervoso central que pode contribuir para a progressão de doenças neurodegenerativas. A quercetina modula a neuroinflamação ao regular a ativação de microglia e astrócitos, células gliais que desempenham papéis importantes na resposta inflamatória (Benameur; Soleti; Porro, 2021). A quercetina reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e interleucinas (IL-1 β , IL-6), e inibe enzimas inflamatórias, como a ciclooxigenase-2 (COX-2) (Aghababaei; Hadidi, 2023). Ademais, em consonância, em estudo *in vitro* a quercetina estimulou o processo de mitofagia, promovendo a remoção de mitocôndrias danificadas, o que resultou em uma

menor acumulação de espécies reativas de oxigênio mitocondriais (mtROS) e na supressão da ativação do inflamassoma NLRP3 (Han *et al.*, 2021). Em um outro experimento, a administração de quercetina nas doses de 25 mg/kg e 50 mg/kg foi eficaz na redução dos níveis de fator nuclear kappa B (NF-κB) nos nervos ciáticos de ratos com neuropatia periférica induzida por vincristina (Yardim *et al.*, 2020).

3.3. PROTEÇÃO CONTRA APOPTOSE NEURONAL

A apoptose, ou morte celular programada, é um processo que pode ser exacerbado em doenças neurodegenerativas. A quercetina modula a apoptose ao inibir caspases e regular a expressão de proteínas envolvidas na apoptose, como Bax (pró-apoptótica) e Bcl-2 (antiapoptótica) (Sundaram *et al.*, 2019). Ao interferir nesses processos, a quercetina protege as células neuronais da morte programada e promove a sobrevivência celular, ajudando a preservar a função cerebral.

4. EFEITOS DA QUERCETINA EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

4.1. DOENÇA DE ALZHEIMER

A quercetina tem demonstrado eficácia na redução da formação de placas beta-amiloide e tau hiperfosforilada, que são características patológicas da doença. Estudos indicam que a quercetina pode melhorar a memória e o aprendizado ao preservar a plasticidade sináptica e reduzir o estresse oxidativo e a neuroinflamação no cérebro (Sharifi-Rad *et al.*, 2022). Esses resultados sugerem que a quercetina pode ter um papel significativo na proteção contra a progressão da doença de Alzheimer e na melhoria das funções cognitivas.

4.2. DOENÇA DE PARKINSON

No caso da doença de Parkinson, a quercetina tem mostrado proteção dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, uma área crítica afetada pela doença. Em um estudo de Lin *et al.* (2022) foi demonstrado que a quercetina pode proteger contra a morte neuronal dopaminérgica induzida por agentes como a MPP⁺/MPTP, um modelo experimental para estudar a neurodegeneração associada ao Parkinson. A quercetina ajuda a preservar a função motora e a reduzir os sintomas associados ao Parkinson, indicando seu potencial terapêutico para essa condição.

4.3. ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla é uma doença desmielinizante crônica que afeta o sistema nervoso central. A quercetina possui propriedades imunomoduladoras que podem ajudar a reduzir a inflamação e retardar a perda de mielina, uma característica central da doença. Em um estudo de Javanbakht et al. (2023) é indicado que a quercetina pode ter um impacto positivo na preservação da função neurológica e na qualidade de vida dos pacientes com esclerose múltipla, tornando-a uma candidata promissora para pesquisas adicionais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sobre a quercetina destaca sua variedade de propriedades farmacológicas e seu potencial terapêutico em doenças neurológicas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla.

As evidências apontam para os efeitos positivos da quercetina na modulação do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da apoptose neuronal, fatores-chave na neurodegeneração. A quercetina, com sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória, atua protegendo células neuronais de danos oxidativos e inflamatórios, o que a torna uma promissora candidata para intervenções em condições neurodegenerativas.

No entanto, um dos desafios persistentes é a sua baixa biodisponibilidade, que limita a absorção e o alcance dos seus efeitos terapêuticos no sistema nervoso central. Estratégias inovadoras, como o uso de nanopartículas e sistemas de liberação controlada, têm sido propostas para aumentar a eficácia da quercetina, melhorando sua solubilidade e tempo de retenção no organismo.

Outro ponto relevante é que, embora existam estudos promissores em modelos experimentais de doenças neurológicas, ainda há uma carência de ensaios clínicos robustos que possam confirmar os benefícios observados em humanos. Isso sugere a necessidade de mais pesquisas para validar a eficácia da quercetina em larga escala e em diferentes populações.

Em conclusão, a quercetina se destaca como um flavonoide bioativo com vasto potencial neuroprotetor. Seu papel em doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla evidencia sua relevância como um agente terapêutico complementar. Contudo, sua efetiva aplicação clínica dependerá de mais avanços na

superação de suas limitações farmacocinéticas e de estudos adicionais que demonstrem sua segurança e eficácia em humanos.

REFERÊNCIAS

- AGHABABAE, F.; HADIDI, M. Recent advances in potential health benefits of quercetin. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 7, p. 1020, 2023. DOI: 10.3390/ph16071020.
- AL-ZHARANI, M. et al. Quercetin as a dietary supplementary flavonoid alleviates the oxidative stress induced by lead toxicity in male Wistar rats. **Nutrients**, v. 15, n. 8, p. 1888, 2023. DOI: 10.3390/nu15081888.
- ANAND DAVID, A. V.; ARULMOLI, R.; PARASURAMAN, S. Visões gerais da importância biológica da quercetina: um flavonoide bioativo. **Pharmacognosy Reviews**, v. 10, n. 20, p. 84–89, 2016.
- BENAMEUR, T.; SOLETI, R.; PORRO, C. The potential neuroprotective role of free and encapsulated quercetin mediated by miRNA against neurological diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1318, 2021. DOI: 10.3390/nu13041318.
- CARRILLO-MARTINEZ, E. J. et al. Quercetin, a flavonoid with great pharmacological capacity. **Molecules**, v. 29, n. 5, p. 1000, 2024. DOI: 10.3390/molecules29051000.
- COSTA, L. G. et al. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more. **Oxidative medicine and cellular longevity**, p. 1-10, 2016.
- FENG, J. et al. Estresse oxidativo, barreira hematoencefálica e doenças neurodegenerativas: o papel benéfico crítico dos antioxidantes dietéticos. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 13, n. 10, p. 3988-4024, 2023. **Academia China de Ciências Médicas**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.07.010>.
- GEORGE, V. C.; DELLAIRE, G.; RUPASINGHE, H. P. V. Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 45, p. 1-14, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.11.007>.
- HAN, X. et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy. **Redox Biol.**, v. 44, p. 1-18, 2021.
- JAVANBAKHT, P. et al. Quercetin as a possible complementary therapy in multiple sclerosis: anti-oxidative, anti-inflammatory and remyelination potential properties. **Heliyon**, v. 9, n. 11, e21741, 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21741.
- JOSEPH, A. et al. Enhanced bioavailability and pharmacokinetics of a natural self-emulsifying reversible hybrid-hydrogel system of quercetin: a randomized double-blinded comparative crossover study. **ACS Omega**, v. 7, n. 50, p. 46825-46832, 2022. DOI: 10.1021/acsomega.2c05929.

- KEDHARI SUNDARAM, M. et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 8, p. BSR20190720, 2019. DOI: 10.1042/BSR20190720.
- LIN, Z. H. et al. Quercetin protects against MPP⁺/MPTP-induced dopaminergic neuron death in Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 7769355, 2022. DOI: 10.1155/2022/7769355.
- NGUYEN, T. L. A.; BHATTACHARYA, D. Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. **Molecules**, p. 1-13, 2022.
- QIU, L.; LUO, Y.; CHEN, X. Quercetin attenuates mitochondrial dysfunction and biogenesis via upregulated AMPK/SIRT1 signaling pathway in OA rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 1585-1591, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.003.
- RAYAMAJHI, N. et al. Quercetin induces mitochondrial biogenesis through activation of HO-1 in HepG2 cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. 154279, 2013. DOI: 10.1155/2013/154279.
- RICH, G. T. et al. Towards an understanding of the low bioavailability of quercetin: a study of its interaction with intestinal lipids. **Nutrients**, v. 9, n. 2, p. 111, 2017. DOI: 10.3390/nu9020111.
- SALEHI, L. Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. **ACS Omega**, v. 5, p. 11849-11872, 2020.
- SHARIFI-RAD, J. et al. Multi-target mechanisms of phytochemicals in Alzheimer's disease: effects on oxidative stress, neuroinflammation and protein aggregation. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 9, p. 1515, 2022. DOI: 10.3390/jpm12091515.
- SUGANTHY, N. et al. Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 892-908, 2016.
- YARDIM, A. et al. Quercetin provides protection against the peripheral nerve damage caused by vincristine in rats by suppressing caspase 3, NF- κ B, ATF-6 pathways and activating Nrf2, Akt pathways. **Neurotoxicology**, v. 81, p. 137-146, 2020.

CAPÍTULO XXII

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS ETANOLICOS DE RASURAS DA *MATRICARIA RECUTITA L.*

ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF ETHANOLIC EXTRACTS FROM RASURAS OF *MATRICARIA RECUTITA L.*

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-22

Natasha Alves Rocha¹
Letícia Geovanna Cartonilho Siqueira²
William da Silva Sousa³
Isaac Bruno Paz Santos⁴
Herbert Gonzaga Sousa⁵
Girleene Soares de Figueirêdo⁶
Gerardo Magela Vieira Junior⁷
Beneilde Cabral Moraes⁸
Valdiléia Teixeira Uchôa⁹

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de São Carlos - UFCA

² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal do Piauí – UFPI

³ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal do Piauí – UFPI

⁴ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Estadual do Piauí – UESPI

⁵ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal do Piauí – UFPI

⁶ Professor Titular do Departamento de Microbiologia. Universidade Federal do Piauí – UFPI

⁷ Professor Associado do Departamento de Química. Universidade Federal do Piauí – UFPI

⁸ Professor Associado do Departamento de Química. Universidade Estadual do Piauí – UESPI

⁹ Professor Associado do Departamento de Química. Universidade Estadual do Piauí – UESPI

RESUMO

Matricaria recutita L. é uma planta medicinal amplamente consumida devido às suas propriedades farmacológicas, como ação ansiolítica, antimicrobiana e anti-oxidante. O presente estudo teve como objetivo determinar perfil fitoquímico de novos extratos etanólicos de rasuras comerciais de *M. recutita*, para verificar a garantia das plantas. Para tanto, foi realizada uma prospecção fitoquímica preliminar. Além disso, foi avaliada a Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos frente aos microrganismos pela técnica de microdiluição seriada, assim como o potencial antioxidante por meio da eliminação do radical DPPH. Através da prospecção fitoquímica podemos identificar nos extratos a presença de compostos fenólicos, que são correlacionados na literatura como antimicrobianos, corroborando com o fluxo de atividade dos microrganismos observados para

os extratos etanólicos da planta em estudo, que obtiveram CIM de $6,25 \times 10^3$ µg/mL. Todos os extratos apresentaram potencial antioxidante, com destaque para o extrato H, que apresentou $IC_{50} = 34,78$, menor que os dois padrões utilizados, a saber, rutina e BHT. Todas as amostras apresentaram promissoras e com potencial efeito profilático na saúde humana, sendo indicadas para futuros testes complementares para uma avaliação terapêutica mais detalhada para aplicação de testes subsequentes *in vivo*.

Palavras-chave: *Matricaria recutita L.* Antioxidante. Microrganismos.

ABSTRACT

Matricaria recutita L. is a medicinal plant widely consumed due to its pharmacological properties, such as anxiolytic, antimicrobial and antioxidant



action. The present study aimed to determine the phytochemical profile of new ethanolic extracts from commercial scrapes of *M. recutita*, to verify the guarantee of the plants. To this end, a preliminary phytochemical survey was carried out. Furthermore, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the extracts against microorganisms was evaluated using the serial microdilution technique, as well as the antioxidant potential through the elimination of the DPPH radical. Through phytochemical prospecting, we can identify the presence of phenolic compounds in the extracts, which are correlated in the literature as antimicrobials, corroborating the flow of activity of

microorganisms observed for the ethanolic extracts of the plant under study, which obtained an MIC of $6.25 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$. All extracts showed antioxidant potential, with emphasis on extract H, which presented $IC_{50} = 34.78$, lower than the two standards used, namely, rutin and BHT. All samples were promising and had a potential prophylactic effect on human health, being recommended for future complementary tests for a more detailed therapeutic evaluation for the application of subsequent in vivo tests.

Keywords: *Matricaria recutita* L. Antioxidant. Microorganisms.

1. INTRODUÇÃO

Matricaria recutita L., popularmente conhecida como camomila, está entre as plantas medicinais mais consumidas no mundo. Sua ampla utilização se deve às atividades biológicas e farmacológicas associadas à planta, que resultam da presença de compostos fenólicos em abundância, como as flavonas apigenina e luteolina, os flavonóis quercetina e rutina e a flavanona naringenina, atribuindo à *M. recutita* propriedades ansiolítica, anti-inflamatório, antimicrobiano e antioxidante (Oliveira e Bastos, 2011).

Assim como outras espécies de sua família, a *M. recutita*, possui folhas alternadas com segmentos lineares agudos. Suas inflorescências são do tipo capítulos, com a característica de serem ginomonóicas, ou seja, possuem flores unissexuais femininas e hermafroditas (Narvaes et al., 2023). Além disso, a *M. recutita* é uma planta anual que pode crescer até 50 cm de altura, com um caule bastante ramificado e ereto. Sua propagação ocorre através de sementes cilíndricas presentes no centro da flor e deve ser cultivada em clima temperado com elevada umidade no ar atmosférico, uma vez que a planta não suporta altas temperaturas e períodos de muita seca. Entretanto, pode suportar longos períodos de geadas (Demartelaere et al., 2022). No que diz respeito ao solo de cultivo da planta, o mesmo deve estar entre pH 6 a 7,5, além de ser rico em matéria orgânica, como esterco bovino. Logo, a colheita da planta deve ser realizada somente quando todos os capítulos florais estiverem completamente abertos, evitando assim o enfraquecimento da raiz e a perda de suas propriedades terapêuticas (Hellmann e Velásquez, 2017).

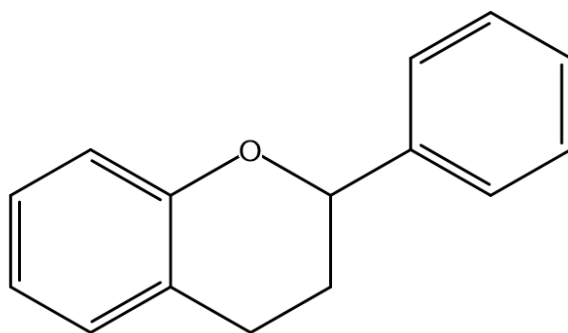
Há vários modos de consumo e preparo da planta, como infusão, maceração e extração por solvente orgânico, sendo que em cada técnica pode-se obter diferentes tipos de

compostos bioativos. A extração por solvente orgânico, especialmente em etanol, corresponde ao método popularmente conhecido como “tintura”, onde o extrato obtido tem a maior concentração de compostos fenólicos, considerando as propriedades físico-químicas, onde a cadeia é composta por partes polares e partes não polares, possibilitando assim a solubilização de metabólitos com características polares e apolares, como compostos fenólicos, flavonóides e alcaloides (Souza, Gasparoti e de Paula, 2022).

O consumo de camomila é considerado como seguro pelas mais diversas farmacopeias mundiais. Portanto, seu uso não requer prescrição ou supervisão médica. No entanto, a camomila não é totalmente isenta de reações adversas e toxicidade, como evidenciado por Gaião et al. (2017), que analisaram a interferência de consumo de chá de camomila no desenvolvimento gestacional. Os autores demonstraram que a ingestão da infusão da planta durante a gestação foi responsável por promover o nascimento de recém-nascidos com baixo peso e fora do tamanho ideal, embora não tenha sido demonstrado potencial abortivo. Devido a possíveis reações adversas, deve-se exercer uma fitovigilância ativa para garantir a qualidade e a segurança do consumo de fitoterápicos tradicionais à base de plantas, especialmente as rasuras, que correspondem a plantas medicinais embaladas sem a presença do consumidor final, constituídas por diversas partes secas e seccionadas da planta (Araújo et al. 2021).

As plantas medicinais são ricas em compostos antioxidantes, como flavonoides, terpenoides e ácido ascórbico, que podem ajudar a neutralizar os radicais livres e a reduzir o estresse oxidativo no organismo. Mercês e Santos (2022) indicaram que dentre os bioativos com maior potencial antioxidante, os flavonoides (Figura 4) destacam-se devido as suas propriedades químicas, como a presença de grupos hidroxila e a estrutura cíclica da molécula, que permitem a neutralização de radicais livres e a redução do estresse oxidativo. Além disso, os flavonoides também são capazes de modular enzimas antioxidantes endógenas, o que pode ajudar a proteger as células do dano oxidativo.

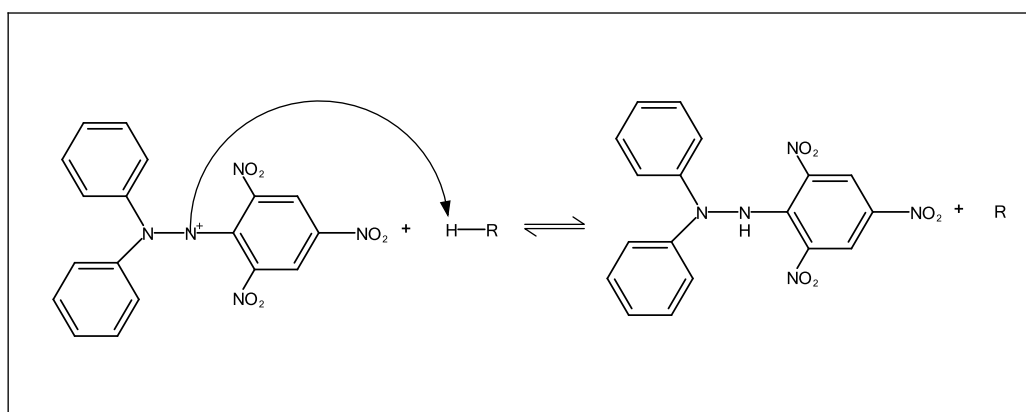
Figura 1: Estrutura básica do bioativo flavonoide.



Fonte: Autoria própria.

Por sua vez, a camomila contém uma grande variedade de compostos anti-oxidantes. De Azevedo et al. (2020), ao avaliarem o efeito antioxidante de chás comerciais, frente a captura do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) (Figura 5), indicaram que a concentração de eficiência do chá de *M. recutita* foi igual a 60%, comprovando desse modo a atividade antioxidante da espécie.

Figura 2: Mecanismo de redução do DPPH.



Fonte: Autoria própria.

No estudo conduzido por Silva (2010), o autor avaliou a composição fenólica e o potencial antioxidante de oito infusões provenientes de plantas medicinais distintas, ao tratar-se da camomila foram encontradas cinco classes de bioativos, sendo a apigenina, luteolina, miricetina, quercetina e patuletina. Por sua vez, o CI_{50} da infusão de camomila apresentou um total de 82,49% de inibição frente ao sequestro do radical de DPPH, desse modo, apontando o efeito antioxidante da infusão. Através do estudo, Silva (2010) associou o efeito antioxidante da infusão a rica presença de compostos fenólicos, que por sua vez possuem propriedade redox, permitindo que tais substâncias atuem como agente redutores ou doadores de hidrogênio, funcionando como agentes antioxidantes.

A utilização de bioativos naturais de plantas para o combate de microorganismos patogênicos é uma abordagem promissora na busca por novos agentes antimicrobianos (Santos et al., 2022). Comparativamente aos agentes antimicrobianos sintéticos, a utilização de bioativos naturais apresenta algumas vantagens, como menor toxicidade e menor risco de desenvolvimento de resistência bacteriana, que vem sendo um grande dilema da comunidade medica atual (de Almeida Rocha et al., 2022). Além disso, inúmeros compostos bioativos podem ser obtidos a partir de plantas cultivadas localmente, tornando a sua utilização mais acessível e sustentável (da Silva Filho et al., 2022).

Os compostos bioativos, como os flavonoides, alcaloides e terpenoides, podem atuar individualmente ou associados, aumentando a sua eficácia no combate a diferentes patógenos, incluindo bactérias, fungos e vírus, conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Principais classes de compostos com atividade antimicrobiana

Classe	Subclasse	Exemplo	Mecanismo
Compostos fenólicos	Flavonoide	Crisina	Ligação com a biomolécula adesina impedindo a complexação celular
Terpenoides		Capsaicina	Desintegração da membrana
Alcaloides		Piperina	Interage com a parede celular

Fonte: Mesadri; Wagner e Fagundes, 2021 (Adaptada).

A *M. recutita*, devido a sua rica variedade de compostos ativos, vem sendo apontada de acordo com Silva (2010) como uma planta potencialmente eficaz na inibição de patógenos, dado a atividade antimicrobiana relatada para os flavonoides e ácidos fenólicos, que por sua vez são os componentes majoritários da espécie. Esses compostos são capazes de coibir o crescimento de várias espécies de bactérias e fungos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e *Aspergillus niger*.

Diante do exposto, este estudo analisou o perfil fitoquímico de nove extratos etanólicos de *M. recutita* de diversos produtores comercializadas na cidade de Teresina (PI), bem como a Concentração Inibitória Mínima dos extratos para as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, o fungo *Candida albicans* e o potencial antioxidante por meio da eliminação do radical DPPH.

2. METODOLOGIA

2.1. AMOSTRAGEM

As *rasuras* de *M. recutita* foram obtidas em nove lojas de Produtos Naturais na cidade de Teresina – Piauí. Tendo como critérios amostrais o armazenamento em embalagens primárias e a distinção de produtores e marcas, foi adquirida uma amostra em cada estabelecimento. As amostras foram codificadas de A a I e armazenadas longe do calor e da luz no Centro de Tecnologia Mineral (CETEM), localizado na Universidade Estadual do Piauí, para posterior análise da marcação de *rasuras* secas e produção de extratos etanólicos com o objetivo de determinar os perfis fitoquímicos e avaliação das atividades antimicrobiana e antioxidante.

2.2. PREPARAÇÃO DE EXTRATOS ETANÓLICOS A PARTIR DE AMOSTRAS DE *M. RECUTITA*

As suspensões foram preparadas na proporção de 2 g de *M. recutita* para 10 mL de álcool etílico a 95% em béqueres (0,2 g/mL), deixadas em repouso em capela de exaustão por 48 horas. Em seguida, as suspensões foram filtradas a vácuo com o auxílio de um funil de Büchner em frascos de vidro cristal de 10 mL.

2.3. PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA PRELIMINAR DE EXTRATOS ETANÓLICOS DE AMOSTRAS DE *M. RECUTITA*

Optou-se pela prospecção fitoquímica preliminar com o objetivo de verificar a presença de seis classes de metabólitos secundários nas amostras de camomila, a saber: Taninos e Fenóis, utilizando a reação com cloreto férrico e acetato de chumbo; Flavonóides, através da reação shinoda; Cumarinas, através do aparecimento de fluorescência esverdeada na irradiação em uma lâmpada ultravioleta com comprimento de onda (λ) de 254 a 366 nm; Catequinas e Flavononas, utilizando a reação de aquecimento de hidróxido de potássio e ácido clorídrico, e alguns tipos de flavonoides através da variação do pH, tais como: Flavonas, Flavonóis, Xantonas e Auronas. Ressalta-se que a técnica de prospecção fitoquímica preliminar é uma técnica qualitativa baseada nas propriedades químicas e físico-químicas dos principais grupos constituintes da matéria vegetal (Matos, 2009).

2.4. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN VITRO DE EXTRATOS ETANÓLICOS DE *M. RECUTITA RASURAS*

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos etanólicos de *M. recutita rasuras* foi determinada para bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), bactérias Gram-negativas *Escherichia coli* (ATCC-25922) e levedura *Candida albicans* (ATCC-10231). As suspensões foram preparadas a partir de um pré-inóculo de microrganismos, ajustando cada suspensão para $1,5 \times 10^8$ UFC/mL na escala de Mcfarland (Oliveira-Tavares et al. 2019). Em seguida, em 1,5 mL de Eppendorf, foram preparadas suspensões contendo 900 μ L de meio de infusão cérebro-coração (BHI) a 10% e 100 μ L de inóculo.

A técnica de microdiluição seriada foi utilizada em placas de 96 poços, sendo cada extrato analisado em triplicata. 100 μ L da suspensão (meio BHI + inóculo) foram adicionados a cada poço. Em seguida, foi realizada a microdiluição seriada do extrato, que consistiu na adição de 100 μ L de extrato, a partir da concentração inicial da Solução Estoque de 200.000 μ g/mL nos poços já contendo o meio com o inóculo. Considerando o uso de 100 μ L de cada extrato, a concentração inicial do primeiro poço foi de 100.000 μ g/mL. Como os próximos poços foram seguidos por microdiluição seriada, foi utilizada uma proporção de 1:2, considerando que o último poço consistiu no controle positivo, onde apenas a suspensão de 10 % BHI + inóculo foi adicionada. As microplacas foram colocadas em uma incubadora a 37 °C por um período de 24 (bactérias) e 48 horas (levedura). Após um período de 24 horas, a leitura dos poços, com ou sem crescimento bacteriano, foi realizada após a adição de 20 μ L de uma solução aquosa de resazurina sódica a 0,01 % (m/V). Para confirmar o crescimento ou ausência de leveduras, foram retirados 5 μ L de suspensão de cada poço, semeando-os em placas de Petri contendo meio Sabouraud. Essas sementes foram levadas para casa de vegetação e incubadas a uma temperatura de 37 °C por 48 horas.

2.5. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE EXTRATOS ETANÓLICOS DE AMOSTRAS DE *M. RECUTITA* CONTRA O RADICAL DPPH

A atividade antioxidante dos extratos etanólicos de *M. recutita* foi determinada pelo método de monitoramento do consumo de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) em um espectrofotômetro UV-vis proposto por Sousa et al. (2021). Para a análise, foi inicialmente preparada uma solução estoque do radical DPPH em metanol (40 μ g/mL), mantendo-o protegido da luz e em ambiente refrigerado. Em seguida, foram preparadas suspensões nas

concentrações de 200, 100, 50, 25 e 12,5 µg/mL de cada extrato etanólico de *M. recutita* em metanol a 95 %. Para calibrar o espectrofotômetro, foi utilizada uma solução contendo 2,7 mL de metanol e 0,3 mL da suspensão recém-preparada correspondente à concentração máxima (200 µg/mL). A atividade antioxidante foi determinada por meio de uma triplicata, monitorando as absorvâncias das misturas reacionais (amostra de 0,3 mL:2,7 mL de solução estoque) a 516 nm, a cada 10 minutos até completar o período total de análise que consistiu em 30 minutos. A porcentagem de atividade antioxidante (% AA) foi determinada de acordo com a equação da porcentagem de absorvância: $\%AA = (Abs_{DPPH} - (Abs_{sample} - Abs_{branco}))/Abs_{DPPH} \times 100$. Os resultados foram expressos pelo valor de IC₅₀, que corresponde à concentração capaz de reduzir a concentração inicial de DPPH em 50 %. Notavelmente, o flavonóide rutina e o composto sintético butilhidroxitolueno (BHT) foram usados para o controle positivo do ensaio (Da Silva et al. 2021).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preparação do extrato etanólico propiciou uma melhor solubilização dos compostos fenólicos presentes nas *rasuras* de *M. recutita*, tendo em vista as propriedades físico-químicas referentes a interação entre o solvente e a classe de compostos bioativos.

Por meio da técnica preliminar, não foi possível observar mudanças visuais quando testada a presença de cumarinas em todos os 9 extratos. Em contrapartida, todos os extratos apresentaram variação na coloração quando aplicado os testes de prospecção para flavonóides, taninos, catequinas e flavononas, indicando, assim, a presença de tais substâncias, indicados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados da prospecção fitoquímica preliminar dos extratos etanólicos de *M. recutita*

Metabólito	AMOSTRAS								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Catequinas	++	++	+	++	+	+	+	++	++
Flavononas	++	++	+	++	+	+	+	++	++
Taninos	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Flavonóides	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Cumarinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Ausente; +: Moderado; ++: Forte.

Fonte: Autoria própria.

De Freitas et al. (2014), por meio da prospecção fitoquímica preliminar, identificaram a presença de taninos no extrato etanólico das folhas de *M. recutita*. Entretanto, ao aplicarem

o teste para identificação de cumarina, observou-se a ausência deste metabólito, corroborando com o resultado observado na presente pesquisa. A ausência de determinadas classes de metabólitos secundário quando aplicada a prospecção preliminar em tubos corresponde ao fato da técnica, embora bastante usual, consiste em um método qualitativo, no qual a própria coloração do extrato pode interferir no resultado final, sendo desse modo necessário o emprego de técnicas de identificação complementares mais específicas para confirmação dos resultados. Além disso, a presença ou ausência de metabólitos secundários em plantas podem variar de acordo com o período de colheita, a sazonalidade, método de embalagem, de liofilização, etc (Del Fabbro et al., 2019).

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi definida como a menor concentração de extrato capaz de inibir o crescimento microbiano das bactérias gram-positivo *S. aureus*, gram-negativa *E. coli* e da levedura *C. albicans*.

Para a realização do teste de suscetibilidade das bactérias, utilizou-se a molécula indicadora de resazurina, que consiste em uma substância de coloração azul não fluorescente, que ao entrar em contato com bactérias metabolicamente ativas, é reduzida a resorufina, passando a adotar uma coloração rosa altamente fluorescente. Caso a coloração do meio após a inserção da resazurina permaneça azul, é um indicativo da inibição bacteriana (Marcioli, 2019).

Todos os extratos etanólicos de *M. recutita*, mostraram-se eficazes na inibição da atividade bactericida de *S. aureus* e *E. coli*. Além disso, todos os extratos etanólicos A-I, apresentaram a CIM firmada em $6,10 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$. Nas concentrações mais baixas, $3,12 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ e $1,56 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ nenhuma amostra mostrou a capacidade de inibir a atividade bactericida frente a resazurina, conforme a Tabela 3.

Tabela 3: Atividade bactericida dos extratos etanólicos de *M. recutita* frente a ação da resazurina.

<i>Staphylococcus aureus</i> ([] $\mu\text{g/mL}$)							
Extrato	1×10^5	5×10^4	$2,5 \times 10^4$	$1,25 \times 10^4$	$6,25 \times 10^3$	$3,12 \times 10^3$	$1,56 \times 10^3$
A	+	+	+	+	+	-	-
B	+	+	+	+	+	-	-
C	+	+	+	+	+	-	-
D	+	+	+	+	+	-	-
E	+	+	+	+	+	-	-
F	+	+	+	+	+	-	-
G	+	+	+	+	+	-	-
H	+	+	+	+	+	-	-
I	+	+	+	+	+	-	-

<i>Escherichia coli</i> ([] µg/mL)							
A	+	+	+	+	+	-	-
B	+	+	+	+	+	-	-
C	+	+	+	+	+	-	-
D	+	+	+	+	+	-	-
E	+	+	+	+	+	-	-
F	+	+	+	+	+	-	-
G	+	+	+	+	+	-	-
H	+	+	+	+	+	-	-
I	+	+	+	+	+	-	-

+: inibiu a atividade do microrganismo; -: não inibiu a atividade do microrganismo.

Fonte: Autoria própria.

Corroborando com os resultados apresentados pela quantificação dos compostos fenólicos presentes nos extratos etanólicos de *M. recutita*, todos os extratos etanólicos de *M. recutita* inibiram o crescimento das bactérias gram-negativa (*E. coli*) e gram-positiva (*S. aureus*). A inibição bactericida dos extratos etanólicos de *M. recutita* foi evidenciada por Marcioli (2015), no qual o autor apontou a ação do extrato frente a bactérias pertencentes a classe das *Alicyclobacillus spp.* Por sua vez, Bezerra (2009), ao analisar a CIM da infusão de flores de camomila frente *S. aureus* e *E. coli*, não observou nenhuma ação inibitória propiciada pelo infuso, entretanto, ao refazer o teste utilizando o óleo essencial das flores da *M. recutita*, Bezerra (2009) evidenciou a ação inibitória do óleo essencial, sendo a CIM igual a 0,0652mg/mL.

Além da atividade bactericida, avaliou-se a CIM para a levedura *C. albicans*, a qual o extrato etanólico de *M. recutita* conseguiram inibir a atividade fúngica na concentração mínima de $6,25 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$. Matos (2010), avaliaram a atividade antifúngica da pomada comercial a base de camomila 10% AD-Muc®, em 29 cepas de *C. albicans*. Das cepas analisadas, o produto inibiu o crescimento de 28, apontando assim, o potencial papel coadjuvante do composto bioativo no tratamento da estomatite protética causada por infecções associadas a candidíase. Ainda, no estudo preliminar realizado por Dos Santos et al. (2016), demonstrou o potencial antifúngico *in vitro* do extrato etanólico da camomila. O fato das amostras apresentarem uma boa atividade antimicrobiana relaciona-se diretamente com presença de flavonóides em sua composição, que possuem o potencial inibitório de microorganismos patógenos, como o caso da apigenina e quercitrina.

Os extratos etanólicos de *M. recutita* foram avaliados enquanto ao potencial de sequestro do radical de DPPH que consiste em um ensaio que realiza a medição do

comprimento de onda a solução contendo o agente antioxidante e o radical livre ao decorrer de um tempo pré-determinado (da Silva et al., 2021). Quanto menor a concentração do extrato melhor é a atividade antioxidante deste (Alves et al., 2010).

Como é possível observar na Tabela 4, os extratos etanólicos de *M. recutita* B e H apresentaram concentrações de IC₅₀ inferiores ao dos padrões utilizados, sendo o BHT com IC₅₀ igual a 69.34µg/mL e a Rutina, com IC₅₀ igual a 47.08µg/mL. O extrato etanólico H apresentou o IC₅₀ igual a 34.78 µg/mL, enquanto o extrato etanólico B apresentou o IC₅₀ de 40,20, desse modo infere-se que os extratos B e H possuem a maior capacidade antioxidante comparando-se o resultado obtido pelo demais extratos analisados. Em contrapartida, o extrato etanólico de *M. recutita* D apresentou o maior IC₅₀, sendo igual a 158.27µg/mL, demonstrando que o extrato possui uma baixa capacidade antioxidante, assim como os extratos etanólicos A e I, com IC₅₀ de 103.98µg/mL e 102,14µg/mL, respectivamente.

Tabela 4: Concentração inibitória (IC₅₀) dos extratos etanólicos de *M. recutita*.

Extrato etanólico de <i>M. recutita</i>	IC ₅₀ (µg/mL)
Rutina (+)	47,08 ± 4,65
BHT (+)	69,34 ± 5,53
A	103,98 ± 36,06
B	40,20 ± 4,05
C	63,18 ± 4,54
D	158,27 ± 10,87
E	71,59 ± 0,92
F	86,29 ± 0,49
G	71,90 ± 5,38
H	34,78 ± 0,66
I	102,14 ± 6,67

(+): controle positivo.

Fonte: Autoria própria.

O IC₅₀ corresponde a identificação da concentração necessária para inibir 50% da oxidação de um substrato. Essa avaliação é útil para comparar a atividade antioxidante de diferentes compostos e determinar a concentração ideal em uma formulação, além de avaliar possíveis efeitos tóxicos (Kanakakis et al., 2009).

Cada extrato etanólico de *M. recutita* apresentou uma IC₅₀ distinta, em uma ordem decrescente o extrato etanólico H apresentou o melhor potencial antioxidante, desse modo segue-se a seguinte ordem para o potencial antioxidante dos extratos: H>B>C>E>G>F>I>A>D.

Almeida et al. (2016) indicou em seu estudo, que embora os flavonoides possuam uma contribuição extremamente crucial para a atividade antioxidante da *M. recutita*, a presença majoritária de outras classes de compostos fenólicos como taninos, cumarinas e ácidos fenólicos, podem interferir no potencial antioxidante da *M. recutita*, o que corrobora com os resultados apresentados no estudo, considerando que a análise de quantificação e identificação dos extratos etanólicos só foi realizada para os derivados de flavonas.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à CAPES e ao CNPq (402302/2021-4) pela concessão de bolsa de pesquisa e recursos, ao PPGQ-UESPI pela disponibilização de materiais e espaço de pesquisa, à UFPI e UFSCAR, pelas parcerias firmadas para o desenvolvimento de análises microbiológicas, caracterização fitoquímica e atividade antioxidante.

REFERÊNCIAS

- Almeida, T. S. 2016. **Identificação, Atividade Antioxidante e Análise Toxicogenômica de Compostos Fenólicos de Sementes de *Triplaris gardneriana* Wedd.** [Tese de doutoramento, Universidade Federal do Ceará]. Repositório Institucional da Universidade Estadual do Ceará.
- ALVES, Clayton Q. et al. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, p. 2202-2210, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010001000033>.
- ARAÚJO, Pedro Nogueira et al. Quality control of commercial samples of “arnica” (*Arnica montana* and *Solidago chilensis*) from Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Agrogeoambiental**, v. 13, n. 1, 2021. Doi: <http://orcid.org/0000-0002-0801-6993>
- BEZERRA, S. B. (2009). **Atividade gastroprotetora e antimicrobiana do extrato seco de *Matricaria recutita* (camomila) e do alfa-bisabolol: possíveis mecanismos de ação** [Dissertação de Mestrado]. Universidade Estadual do Ceará.
- DA SILVA, Alex Teofilo et al. Atividade antioxidante e anti-inflamatória da espécie *Sideroxylon obtusifolium* (Humb. ex Roem. & Schult.) TD Penn.: uma revisão integrativa. **Diversitas Journal**, v. 6, n. 3, p. 3133-3158, 2021.
- DE ALMEIDA ROCHA, Rodhes Geovana et al. Ação da *Lippia sidoides* Cham nas infecções de faringe, cavidade oral e problemas odontológicos: uma revisão de literatura. **Research**,

- Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e34911326537-e34911326537, 2022. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26537>.
- DE AZEVEDO, Sarah Serra et al. Avaliação da atividade antioxidante de chás comercializados em feiras livres e de chás industrializados em São Luís-Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e06985320-e06985320, 2020. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5320>.
- DE FREITAS, Josivany V. et al. Prospecção fitoquímica e avaliação da citotoxicidade e genotoxicidade de *Helenium cf. amarum* (Raf.) H. Rock. **Revista cubana de plantas medicinais**, p. 338-348, 2014.
- DELL FABBRO, Lucian et al. 2019. Efeito do flavonoide crisina em modelos de doenças neurodegenerativas. [Tese de doutoramento, Universidade Federal do Pampa]. Repositório Institucional da UNIPAMPA.
- DEMARTELAERE, Andréa Celina Ferreira et al. Aspectos farmacológicos das plantas medicinais e as implicações com o meio ambiente: revisão bibliográfica: Pharmacological aspects of medicinal plants and the implications for the environment: literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 10, p. 69198-69219, 2022. Doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n10-279>.
- DOS SANTOS, José Ewerton Felinto et al. Atividade antifúngica *in vitro* de plantas medicinais frente a leveduras isoladas de secreção vaginal. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 3, p. 34-44, 2016.
- GAIÃO, Cristina Kelly Toscano et al. Avaliação e classificação da contraindicação de plantas medicinais usadas popularmente na interferência reprodutiva. In: **Congresso brasileiro de ciências de saúde, n. II**. 2017. p. 12.
- HELLMANN, Mardjori Andrade; VELASQUEZ, Leonardo Garcia. Contaminação microbiológica em plantas medicinais e hortaliças e sua implicação no estado de saúde do consumidor: revisão. **Arquivo de Ciências da Saúde UNIPAR**, v. 21, n. 2, p. 123-130, 2017. Doi: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v21i2.2017.5862>.
- KANAKIS, C. D. et al. An overview of structural features of DNA and RNA complexes with saffron compounds: Models and antioxidant activity. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 95, n. 3, p. 204-212, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.03.006>.
- MARCIOLI, J. M. D. A. (2015). **Avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana de produtos naturais e associação com conservantes químicos de alimentos** [Trabalho de Conclusão de Curso], Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- MERCÊS, Ziane Conceição; SANTOS, Joicyane Carolaine Das Mercês. Compostos bioativos-flavonoides. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 5, n. 2, p. 1-12, 2022.

- MESADRI, Juliana; WAGNER, Roger; FAGUNDES, Mariane Bittencourt. Potencial das microalgas na indústria farmacêutica. **Microalgas: potenciais aplicações e desafios**, p. 45-62, 2021. Doi: <https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-8-1.c2>.
- MATOS, Bruno Mello de et al. Atividade antifúngica de uma pomada à base de *Chamomilla recutita* sobre candida albicans. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas**, v. 64, n. 1, p. 55-58, 2010.
- NARVAES, João Victor Rodrigues et al. Avaliação da eficácia da *Chamomilla recutita* L. no tratamento de lesões cutâneas. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e21312441300-e21312441300, 2023. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i4.41300>.
- OLIVEIRA, Daniela Moura de; BASTOS, Deborah Helena Markowicz. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. **Química Nova**, v. 34, p. 1051-1056, 2011.
- SANTOS, Rômulo Freire et al. Propriedades antimicrobianas de extratos da casca de jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (Wild.) Poir.) Antimicrobial properties of jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) pear extracts. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 16915-16930, 2022. Doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-094>.
- SILVA, Nathália Cristina Cirone. **Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas**. 2010. 75f. Dissertação (Mestrado em Biologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2010.
- SOUZA, Rafaella Ribeiro; GASPAROTI, Pabline Silva; DE PAULA, Joelma Abadia Marciano. Obtenção de extratos de plantas medicinais: uma revisão de escopo dos métodos extrativos modernos em comparação ao método clássico por SOXHLET. **Movimenta (ISSN 1984-4298)**, v. 15, n. 1, p. e20220013-e20220013, 2022.

EFEITOS ANTICONVULSIVANTES DE PLANTAS MEDICINAIS EM CAMUNDONGOS INDUZIDOS A EPILEPSIA COM PENTILENOTETRAZOL: UMA REVISÃO DE LITERATURA NARRATIVA

ANTICONVULSANT EFFECTS OF MEDICINAL PLANTS IN MICE INDUCED TO EPILEPSY WITH PENTYLENETETRAZOL: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-23

David Ribeiro Fontenele¹

Isadora Porto de Andrade²

Emanuela Machado Silva Saraiva³

Madna Costa Freitas⁴

Gislei Frota Aragão⁵

Edna Maria Camelo Chaves⁶

¹ Graduando em Ciências Biológicas - Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas - Universidade Estadual do Ceará - UECE

³ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde - Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁴ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas - Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁵ Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas - Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁶ Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas - Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns. Caracterizada pela ocorrência de crises convulsivas de forma recorrente. A epilepsia causa danos neurológicos, cognitivos, psicológicos e sociais. Apesar da existência dos anticonvulsivantes, 30% dos pacientes com epilepsia apresentam refratariedade. Os anticonvulsivantes apresentam efeitos colaterais como cefaléia, tontura e declínio da memória. Em função disso é necessário que surjam novas terapêuticas. Objetivou-se nesta revisão da literatura identificar os efeitos anticonvulsivantes de plantas medicinais com propriedades anticonvulsivantes em modelo animal com pentilenotetrazol. Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa a qual utilizou os seguintes descritores *Plants and Medicinal and Epilepsy and Mice AND pentylenetetrazole* nas fontes bibliográficas Pubmed e Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde. Foram encontrados 54 estudos dos quais 19 foram incluídos para compor este trabalho. A maioria dos trabalhos mostram

efeitos anticonvulsivantes das plantas medicinais estudadas, com efeitos na redução da mortalidade, duração e frequência das convulsões. O mecanismo de ação pode estar relacionado a efeitos anti inflamatórios e antioxidantes, os quais podem estar envolvidos com o processo da epileptogênese.

Palavras-chave: Convulsão, Plantas, Inflamação, Estresse oxidativo

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. It is characterized by the occurrence of recurrent seizures. Epilepsy causes neurological, cognitive, psychological and social damage. Despite the existence of anticonvulsants, 30% of patients with epilepsy are resistant to treatment. Anticonvulsants have side effects such as headache, cardiac alterations, dizziness and memory loss, which is why new therapies are needed. The objective of this literature review was to identify medicinal plants with anticonvulsant properties.

This is a narrative literature review that used the following descriptors: Plants and Medicinal and Epilepsy and Mice AND pentylenetetrazole in the bibliographic sources Pubmed and the Regional Portal of the Virtual Health Library. Experimental studies in mice induced epilepsy were included. Fifty-four studies were found, of which only 19 studies were included in the final list. Several studies have evaluated the anticonvulsant effects of medicinal plants with effects on reducing mortality, duration and frequency of seizures. The reduction in death of animals that had a reduction in their

seizures is related to the lower chance of unexpected sudden death from epilepsy. Several anticonvulsant effects of medicinal plants were identified, as well as the effect of these plants on the development of epilepsy due to their anti-inflammatory effects. These plants may have potential for research into better drugs that act on the development of epilepsy and its symptoms.

Keywords: Convulsion, Plants, Inflammation, Oxidative stress

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns. Estima-se que existam aproximadamente 50 milhões de pessoas com epilepsia (Milligan T. A., 2021), sendo uma doença que provoca danos neurológicos, cognitivos, psicológicos e sociais nos indivíduos (Beghi E. A., 2020). A epilepsia é caracterizada por provocar convulsões recorrentemente nos pacientes devido a fatores inflamatórios, desequilíbrio na homeostase do cálcio e estresse oxidativo. Além desses fatores, danos no sistema nervoso no hipocampo, processos de necrose neuronal e apoptose neural aumentam ocorrência de crises (Helmstaedter C., Witt, J. A., 2017).

A epilepsia piora a qualidade de vida dos pacientes, e aumenta a taxa de mortalidade dos pacientes (Feigin *et al.*, 2019). A epilepsia possui diversos tipos de causas como: infecciosas, metabólicas, imunológicas, genéticas, estruturais ou desconhecidas (Scheffer *et al.*, 2017). Apesar da existência das drogas anticonvulsivantes que são prescritas no tratamento da epilepsia, existe uma carência de resultados positivos no tratamento em aproximadamente 30% dos pacientes que apresentam epilepsia refratária (Fisher *et al.*, 2014). É fundamental que sejam descobertos novos fármacos ou métodos de tratamento para a epilepsia (Mesraoua *et al.*, 2019), pois os anticonvulsivantes utilizados na terapêutica apresentam variados efeitos colaterais como: cefaléia, tontura e declínio da memória (Shi *et al.*, 2016).

Pesquisas com plantas têm sido conduzidas nos campos da medicina moderna em função dos seus compostos químicos que além dessas propriedades químicas existem diversas pessoas que demonstram necessitar em países em desenvolvimento como na África e na Ásia dependência do uso de extratos de plantas para tratar-se de doenças (Batiha G. E. S. *et al.*, 2020; Batiha, G. S *et al.*, 2020). O aumento do uso de extrato de plantas ocorre pela

acessibilidade e menor custo da utilização dos extratos. Muitas espécies vegetais têm tido suas atividades farmacológicas deflagradas pela presença de seus componentes bioativos como glicosídeos, saponinas, flavonóides, esteróides, taninos, alcalóides e terpenos (Beshbishy et al., 2019; Batiha et al., 2019). Buscar novos fármacos que atuam na inflamação é uma forma para prevenir e/ou tratar a epilepsia por atuarem nos mecanismos na gênese e no curso dela (Garcia et al., 2020). O uso de antioxidantes na epilepsia de refrataria pode melhorar a condição dos pacientes reduzindo suas convulsões (Ben M., Elinor, Marklund S., 2000)

Diversos anticonvulsivantes foram descobertos por meio de estudos com modelos simples e clássicos de convulsão em camundongos como modelo o máximo de eletrochoque (MES) e pentilenotetrazol (PTZ) que são preditivos de eficácia clínica no tratamento da epilepsia (Löscher et al., 2013). Objetivou-se nesta revisão identificar as plantas medicinais com efeitos anticonvulsivantes no tratamento da epilepsia induzida por PTZ através de estudos experimentais com camundongos.

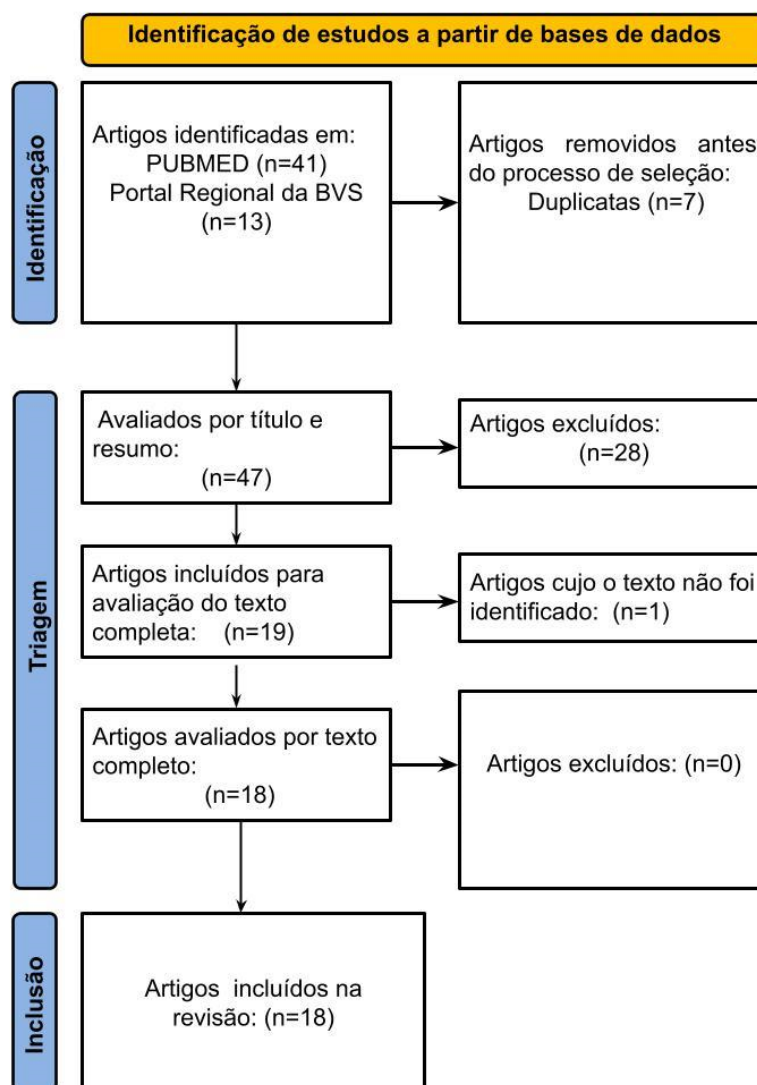
2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa. Foram utilizados artigos publicados na língua inglesa, publicados entre os anos de 2019 a 2024. Foram consultadas as bases de dados: Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores: *Plants and Medicinal and Epilepsy and Mice AND pentylenetetrazole*. Foram incluídos artigos de obras originais, estudos experimentais e com no máximo 5 anos de antecedência. Foram excluídos artigos de revisão, meta-análises, teses e dissertações e literatura cinzenta. Buscou-se o eixo temático: os efeitos anticonvulsivantes de plantas medicinais em camundongos induzidos à epilepsia com PTZ.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao pesquisar pelos descritores foram encontrados 54 estudos no total 41 estudos do PubMed e 13 do Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde dos quais filtrados os artigos duplicados (5) após a leitura do título e resumo foram removidos (29), após a leitura a identificação do texto e completa foram excluídos (1). Foram incluídos 19 artigos no final para essa revisão. O processo de seleção está descrito em um fluxograma (FIGURA 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (com base no Flowchart PRISMA)



Foram sintetizados na Tabela 1 os dados provenientes dos artigos selecionados. Os parâmetros registrados na tabela foram: Estudo (Autor), Tipo de animal, Tipo de tratamento, Indução/Modelo de epilepsia refratária, Espécie da planta, Parte da planta utilizada, Dose e via de administração e Efeitos Terapêuticos.

Tabela 1: Síntese dos resultados sobre as informações das plantas medicinais anticonvulsivantes selecionadas para este estudo.

Estudo	Tipo de animal (linhagem)	Esquema de tratamento	Indução	Espécie da planta	Parte da planta utilizada	Dose e via de administração	Efeitos Terapêuticos
(Fisseha, N; Hammeso, W. W., & Nureye, D., 2022)	Swiss	1 hora antes da indução - agudo	MES (50 mA) PTZ (85 mg/kg, s.c.) - agudo	<i>Biophytum umbraculum</i>	Raiz	(100, 200 e 400 mg/kg v.o)	a) Redução da frequência de extensões motoras nos membros superiores e duração dessas extensões. b) Aumento de latência de convulsão. c) Diminuição da taxa de mortalidade.
(Ullah <i>et al.</i> , 2023)	Swiss	2 horas antes da indução - agudo	PTZ (35 mg/kg i.p)	<i>Cassia absus</i>	Sementes	(300 mg/kg v.o.)	a) Redução da taxa e duração das convulsões. b) Aumento da latência de convulsão. c) Diminuição da taxa de mortalidade. d) Efeito antioxidante.
(Nkwingwa <i>et al.</i> , 2023)	C57BL/6	1 hora antes da indução - agudo	PTZ (35 mg/kg i.p.)	<i>Albizia adianthifolia</i>	Folhas	(160 mg/kg v.o)	a) Aumento da latência de convulsão para crises mioclônicas. b) Redução da taxa de mortalidade. c) Redução da taxa de convulsões. d) Antioxidante e anti-inflamatório. e) Menor perda neuronal.
(Rahimian <i>et al.</i> , 2023)	Swiss	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (90 mg/kg i.p.)	<i>Peganum harmala</i> e <i>Lavandula angustifolia</i>	Sementes e Estruturas aéreas	(2,5, 5, 10, 15, 30, 45 ou 60 mg/kg i.p) <i>P. harmala</i> e <i>L. angustifolia</i> a doses de (200, 400, 600 ou 800 mg/kg i.p.)	a) Aumento da latência de convulsão b) Diminuição no tempo de duração das crises c) Menor taxa de mortalidade

Estudo	Tipo de animal (linhagem)	Esquema de tratamento	Indução	Espécie da planta	Parte da planta utilizada	Dose e via de administração	Efeitos Terapêuticos
(Ullah <i>et al.</i> , 2022)	Swiss	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (35 mg/kg i.p.)	<i>Lactuca serriola</i>	Sementes	(300, 400 e 500 mg/kg v.o.)	a) Menor ocorrência de crises. b) Menor taxa de mortalidade. c) Antioxidante. d) Efeito ansiolíticos. e) Efeito depressor.
(Desalegn, T.; Engidawork, E., 2023).	Swiss	1 hora antes da indução - agudo	PTZ (35 mg/kg i.p) MES 50 mA e 150 Hz	<i>Ajuga integrifolia</i>	Folha	(100, 200, e 400 ml/kg v.o.)	a) Redução da duração das crises. b) Menor taxa de mortalidade. c) Retardou o desenvolvimento da epilepsia. d) Aumento da latência convulsão.
(Rajput <i>et al.</i> , 2023)	Swiss	45 minutos antes da indução - agudo	PTZ (70 mg/kg i.p)	<i>Grewia tiliaefolia</i>	Partes aéreas	(100, 200 e 400 mg/kg v.o.)	a) Aumento da latência de convulsão. b) Redução do número de crises mioclônicas e convulsões TCG. c) Assim como redução da gravidade das TCG.
(Khattak <i>et al.</i> , 2021)	Balb/c	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (85 mg/kg s.c) Estricnina (1,2 mg/kg s.c) MES (72 mA)	<i>Withania Coagulans</i>	Frutos	(100, 200 e 300 mg/kg v.o)	a) Redução da duração das convulsões. b) Aumento da latência de convulsão de crises mioclônicas e tônico clônicas. c) Menor taxa de mortalidade.
(Rehman <i>et al.</i> , 2019)	Swiss	30 minutos da indução - agudo	PTZ (50 mg/kg s.c)	<i>Euphorbia nivulia</i>	Folhas	(35, 50 e 100 mg/kg v.o)	a) Menor taxa de mortalidade. b) Redução da epileptogênese.

Estudo	Tipo de animal (linhagem)	Esquema de tratamento	Indução	Espécie da planta	Parte da planta utilizada	Dose e via de administração	Efeitos Terapêuticos
(González <i>et al.</i> , 2021)	Swiss	30 minutos da indução - agudo	PTZ (85 mg/kg i.p)	<i>Ruta chalepensis</i>	Partes aéreas	Extrato aquoso de <i>R. chalepensis</i> (300 e 500 mg/kg i.p.) e fração de acetato de etila de <i>R. chalepensis</i> (100, 300, 500 e 1000 mg/kg i.p.)	a) Reduziu a taxa de convulsões tônico clônicas e tônico clônico generalizada. b) Menor taxa de mortalidade. c) Efeito sedativo.
(Fisseha <i>et al.</i> , 2021)	Swiss	1 hora antes da indução - agudo	PTZ (85 mg/kg s.c) MES(50 mA)	<i>Pentas schimperiana</i>	Casca da Raiz	(100, 200 e 400 mg/kg v.o)	a) Menor taxa de mortalidade b) Redução da ocorrência de crises tonico clonicas c) Aumento da latência de convulsão d) Reduziu o tempo de duração da extensão tônica dos membros posteriores
(Rahmi <i>et al.</i> , 2019)	Swiss	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (100 mg/kg i.p) MES (50 mA e 50 Hz)	<i>Viola tricolor</i>	Folhas	(100, 200 e 400 mg/kg v.o)	a) Aumento da latência de convulsão TCG. b) Reduziu a ocorrência de convulsões.
(Amin <i>et al.</i> , 2022)	Swiss	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (50 mg/kg i.p)	<i>Otostegia limbata</i>	Planta inteira	(100, 200 e 300 mg/kg)	a) Reduziu a duração das convulsões. b) Reduziu perda neuronal. c) Anti inflamatório.
(Wang <i>et al.</i> , 2021)	Swiss	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (70 mg/kg i.p)	<i>Amomum tsaoko</i>	Fruta	(50, 75 e 100 mg/kg v.o.)	a) Anti inflamatório. b) Antioxidante. c) Aumento da latência de convulsão. d) Menor taxa de mortalidade. e) Reduziu a duração e a gravidade das convulsões. f) Reduziu perda neuronal.

Estudo	Tipo de animal (linhagem)	Esquema de tratamento	Indução	Espécie da planta	Parte da planta utilizada	Dose e via de administração	Efeitos Terapêuticos
(Mendoza et al., 2024)	Swiss-Webster	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (85 mg/kg i.p)	<i>Salvia amarissima Ortega</i>	Partes aéreas	(1, 3, 10, 30 e 100 mg/kg v.o.)	a) Aumento da latência de convulsão. b) Redução da ocorrência de crises convulsivas. c) Menor taxa de mortalidade.
(Behzadnia et al., 2022)	Swiss	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (80 mg/kg i.p)	<i>Stachys lavandulifolia</i>	Planta inteira	(50, 100 e 200 mg/kg i.p.)	a) Redução da ocorrência de crises convulsivas. b) Aumento da latência de convulsão. c) Menor taxa de mortalidade.
(Kediso et al., 2021)	BALB/c	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (80 mg/kg subcutâneas.c.)	<i>Artemisia afra</i>	Planta inteira	(250, 500 e 1000 mg/kg v.o.)	a) Aumento da latência de convulsão. b) Reduziu a duração das convulsões.
(Tahmasebi et al., 2024)	Albinos NMRI	30 minutos antes da indução - agudo	PTZ (80 mg/kg i.p)	<i>Paeonia daurica</i>	Planta inteira	(100, 200 e 400mg/kg v.o.)	a) Aumento da latência de convulsão. b) Reduziu a duração das convulsões. c) Reduziu a duração das crises mioclônicas. d) Menor taxa de mortalidade. e) Reduziu os escores de convulsão.

Foi denotado os efeitos anticonvulsivantes das plantas medicinais no tratamento da epilepsia induzida por PTZ nos camundongos. Entre os principais efeitos terapêuticos das plantas medicinais foram encontrados: Redução da taxa de mortalidade (15) em quinze estudos, aumento da latência de convulsão (12) doze estudos houve diminuição da duração das convulsões (12) em um total de doze estudos.

O efeito anticonvulsivante se relaciona com uma menor taxa de mortalidade dos animais porque em relação aos animais não tratados ao qual houve o aumento da frequência de convulsões que é algo relacionado com uma maior taxa de mortalidade por morte súbita e

inesperada na epilepsia (SUDEP), os animais que foram tratados tiveram um melhor controle das convulsões reduzindo assim o risco de morte. A SUDEP é a principal causa de morte na epilepsia e a principal razão de morte prematura de pacientes com epilepsia (Mazzola, L., Rheims, S., 2021; Devinsky et al., 2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontrados 19 estudos que apresentaram os efeitos de plantas medicinais com propriedades anticonvulsivantes no modelo de epilepsia com PTZ, no qual foi possível observar que o principal efeito dessas plantas que implicam na redução da mortalidade dos animais assim como na redução das convulsões. Foi observado que essas plantas medicinais apresentam efeitos antioxidantes e anti inflamatórios os quais podem estar envolvidos com os processos envolvidos com a epileptogênese. Assim o tratamento com plantas medicinais apresenta potencial para atuar na progressão da doença e nos sintomas da epilepsia podendo levar ao desenvolvimento de melhores tratamentos para a epilepsia caso hajam novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

- ÁLVAREZ-FERRADAS, Carla et al. Enhanced astroglial Ca²⁺ signaling increases excitatory synaptic strength in the epileptic brain. **Glia**, v. 63, n. 9, p. 1507-1521, 2015.
- AMIN, Farhana et al. Neuroprotective effect of otostegia limbata against PTZ-induced mice model of epilepsy by attenuated expression of p-NFκB and TNF-α. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 779681, 2022.
- RAHIMI, Vafa Baradaran et al. Anticonvulsant activity of Viola tricolor against seizures induced by pentylenetetrazol and maximal electroshock in mice. **Iranian journal of medical sciences**, v. 44, n. 3, p. 220, 2019.
- BATIHA, Gaber El-Saber et al. Efeitos inibitórios de extratos metanólicos de Syzygium aromaticum e Camellia sinensis no crescimento de parasitas Babesia e Theileria. **Carrapatos e doenças transmitidas por carrapatos**, v. 10, n. 5, p. 949-958, 2019.
- BATIHA, Gaber ES et al. Anti-piroplasmic potential of the methanolic Peganum harmala seeds and ethanolic Artemisia absinthium leaf extracts. **The Journal of protozoology research**, v. 29, n. 1-2, p. 8-25, 2019.
- BATIHA, Gaber El-Saber et al. Gas chromatography-mass spectrometry analysis, phytochemical screening and antiprotozoal effects of the methanolic Viola tricolor and acetonetic Laurus nobilis extracts. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, p. 1-14, 2020.

- BEGHI, Ettore. The epidemiology of epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185-191, 2020.
- BEHZADNIA, Hamid et al. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Stachys lavandulifolia* on Pentylentetrazole-induced seizures in male mice: the role of GABAergic and Opioidergic Systems. **Basic and clinical neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 107, 2022.
- BEN-MENACHEM, Elinor; KYLLERMAN, Mårten; MARKLUND, Stefan. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. **Epilepsy research**, v. 40, n. 1, p. 33-39, 2000.
- BESHBISHY, Amany Magdy et al. Efeitos inibitórios de *Olea europaea* metanólica e *Acacia laeta* acetônica no crescimento de *Babesia* e *Theileria*. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 12, n. 9, p. 425-434, 2019. BEGHI, Ettore. The epidemiology of epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185-191, 2020.
- BONANSCO, Christian et al. Glutamate released spontaneously from astrocytes sets the threshold for synaptic plasticity. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 8, p. 1483-1492, 2011.
- DESALEGN, Tesfaye; ENGIDAWORK, Ephrem. Atividade anticonvulsivante de extratos de folhas de *Soxhlet de Ajuga Integrifolia* Buch.-Ham. Ex D. Don (Lamiaceae) em camundongos. **Journal of Experimental Pharmacology**, p. 241-253, 2023.
- DEVINSKY, Orrin et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 10, p. 1075-1088, 2016.
- EL-SABER BATIHA, Gaber et al. Safety and efficacy of hydroxyurea and eflornithine against most blood parasites *Babesia* and *Theileria*. **PLoS One**, v. 15, n. 2, p. e0228996, 2020.
- FISHER, Robert S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.
- FISSEHA, Nebeyi; SHIBESHI, Workineh; BISRAT, Daniel. Evaluation of anticonvulsant activity of 80% methanolic root bark extract and solvent fractions of *pentas schimperiana* (A. Rich.) Vatke (Rubiaceae) in Swiss Albino Mice. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2021, n. 1, p. 6689879, 2021.
- FISSEHA, Nebeyi; HAMMESO, Workineh Woldeselassie; NUREYE, Dejen. Atividade anticonvulsivante do extrato hidroalcoólico e frações de solvente da raiz de *biophytum umbraculum* welw. Syn (oxalidaceae) em camundongos. **Journal of Experimental Pharmacology**, p. 291-299, 2022.
- FEIGIN, Valery L. et al. Carga global, regional e nacional de distúrbios neurológicos, 1990–2016: uma análise sistemática para o Estudo da Carga Global de Doenças de 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 459-480, 2019.

- GARCIA, T. R. et al. Cannabidiol for the treatment of patients with West syndrome and epilepsy. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. 1-17, 2020.
- GONZÁLEZ-TRUJANO, M. E. et al. Pharmacological and toxicological effects of *Ruta chalepensis* L. on experimentally induced seizures and electroencephalographic spectral power in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 271, p. 113866, 2021.
- HE, Xirui et al. Chemical composition and anticonvulsant activities of herb pair of *Gastrodia elata* Blume-*Acorus tatarinowii* Schott decoction on experimentally induced seizures in mice. **Metabolic brain disease**, v. 38, n. 6, p. 1877-1893, 2023.
- HELMSTAEDTER, Christoph; WITT, Juri-Alexander. Epilepsy and cognition—a bidirectional relationship?. **Seizure**, v. 49, p. 83-89, 2017.
- KEDISO, Teketel Eristu et al. Effect of 70% Ethanol Extract and its Solvent Fractions of *Artemisia afra* (Jacq. Ex Willd.) against Pentylentetrazole-Induced Seizure in Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, n. 1, p. 6690965, 2021.
- KHATTAK, Zenat Fatima et al. Atividade anticonvulsivante do extrato metanólico de *Withania cogulans* em camundongos. **Metabolic Brain Disease**, v. 36, p. 2437-2443, 2021.
- LAMBERINK, Herm J. et al. Resultado de convulsão e uso de medicamentos antiepilépticos após cirurgia de epilepsia de acordo com diagnóstico histopatológico: um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 748-757, 2020.
- LI, Xiaomao et al. The Polysaccharides from the Aerial Parts of *Bupleurum chinense* DC Attenuate Epilepsy-Like Behavior through Oxidative Stress Signaling Pathways. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, n. 1, p. 7907814, 2022.
- LÖSCHER, Wolfgang et al. Novos caminhos para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos antiepilépticos. **Nature reviews drug discovery**, v. 12, n. 10, p. 757-776, 2013.
- LÖSCHER, Wolfgang; SCHMIDT, Dieter. Novos horizontes no desenvolvimento de medicamentos antiepilépticos: Estratégias inovadoras. **Epilepsy research**, v. 69, n. 3, p. 183-272, 2006.
- MAZZOLA, Laure; RHEIMS, Sylvain. Manifestações cardíacas ictais e interictais na epilepsia. Uma revisão de sua relação com um controle central alterado das funções autonômicas e com o risco de SUDEP. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 642645, 2021.
- MENDOZA-MADRIGAL, Rodrigo et al. Perfil eletroencefalográfico de *Salvia amarissima* Ortega e amarisolide A na ausência e presença de convulsões induzidas por PTZ em camundongos. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 173, p. 116352, 2024.
- MESRAOUA, Boulenouar et al. Novas terapias para epilepsia em desenvolvimento. **Epilepsy & Behavior**, v. 97, p. 282-290, 2019.

- MILLIGAN, Tracey A. Epilepsia: uma visão geral clínica. **The American Journal of Medicine** , v. 134, n. 7, p. 840-847, 2021.
- MORALES, Juan Carlos et al. Uma nova variante de kindling rápido para indução de epileptogênese cortical em ratos que se movimentam livremente. **Frontiers in cellular neuroscience** , v. 8, p. 200, 2014.
- NKWINGWA, Balbine Kamleu et al. Efeitos de melhoria do extrato aquoso de *Albizia adianthifolia* contra epilepsia induzida por pentilenotetrazol e perda de memória associada em camundongos: papel dos sistemas GABAérgico, de defesa antioxidante e anti-inflamatório. **Biomedicine & Pharmacotherapy** , v. 165, p. 115093, 2023.
- RAHIMIAN, Zahra et al. Efeitos anticonvulsivantes de *Peganum harmala* L. e *Lavandula angustifolia*. **BioMed Research International** , v. 2023, n. 1, p. 4121998, 2023.
- RAJPUT, Ankita et al. Anticonvulsant potential of *Grewia tiliaefolia* in pentylenetetrazole induced epilepsy: insights from in vivo and in silico studies. **Metabolic Brain Disease**, v. 38, n. 7, p. 2355-2367, 2023.
- REHMAN, Agha Habibur et al. Avaliação da atividade anticonvulsivante e antiepiléptica de *Euphorbia nivulia* em modelo de kindling induzido por PTZ de epilepsia em camundongos. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences** , v. 32, n. 2, 2019.
- SCHEFFER, Ingrid E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.
- SHI, Man-Man et al. Medicamentos chineses com efeitos sedativos-hipnóticos e seus componentes ativos. **Sleep medicine reviews** , v. 29, p. 108-118, 2016.
- TAHMASEBI, E. et al. Efeitos anticonvulsivantes de extratos de raiz de *Paeonia daurica* subsp. *macrophylla* em modelos de convulsão induzidos por pentilenotetrazol em camundongos. **Neurología (Edição em inglês)** , v. 39, n. 4, p. 329-339, 2024.
- FISSEHA, Nebeyi; SHIBESHI, Workineh; BISLAT, Daniel. Evaluation of anticonvulsant activity of 80% methanolic root bark extract and solvent fractions of *Pentstemon schimperiana* (A. Rich.) Vatke (Rubiaceae) in Swiss Albino Mice. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2021, n. 1, p. 6689879, 2021.
- ULLAH, Muhammad Ihsan et al. Avaliação do potencial ansiolítico e antiepiléptico da semente de *Lactuca serriola* usando kindling induzido por pentilenotetrazol em camundongos e perfil metabólico de seu extrato bioativo. **Antioxidants** , v. 11, n. 11, p. 2232, 2022.
- ULLAH, Muhammad Ihsan et al. Assessment of in vivo antiepileptic potential and phytochemical analysis of *Cassia absus* seed extracts. **Heliyon**, v. 9, n. 4, 2023.

WANG, Kaina et al. Amomum tsaoko fruit extract exerts anticonvulsant effects through suppression of oxidative stress and neuroinflammation in a pentylenetetrazol kindling model of epilepsy in mice. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 8, p. 4247-4254, 2021.

WELLMANN, Mario et al. Astroglial Ca²⁺-dependent hyperexcitability requires P2Y1 purinergic receptors and pannexin-1 channel activation in a chronic model of epilepsy. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 446, 2018.

EFEITO NEUROPROTETOR DO HONOKIOL: UMA REVISÃO DOS MECANISMOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF HONOKIOL: A REVIEW OF THE MECHANISMS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-24

Camila Nogueira dos Santos¹
Gerllanny Mara de Souza Lopes²
Yury Nascimento Abreu³
Laura Beatriz de Souza Martins⁴
Matheus Firmino de Morais⁵
Gislei Frota Aragão⁶

¹ Mestranda em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará – UFC

² Mestranda em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Graduando do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁴ Graduando do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal do Ceará – UECE

⁶ Professor Adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O honokiol é uma substância bioativa polifenólica considerado um dos principais componentes extraído da planta *Magnolia officinalis*. Esta substância mostrou-se com muitas funcionalidades e com várias características terapêuticas eminentes envolvendo ação antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, anticancerígenas, antitrombóticas, antidepressivas e neuroprotetoras. O objetivo desse trabalho é tentar descrever o mecanismo de ação do honokiol em alguns processos patológicos. Trata-se de uma revisão integrativa, onde foi realizado uma busca na literatura, nas seguintes bases de dados PubMed, Web of Science e Scielo. Foram selecionados 9 artigos para compor este trabalho. Os resultados mostraram que o tratamento com honokiol melhora a neuroinflamação induzida por LPS reduzindo os níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no hipocampo (HC) e no córtex pré-frontal (PFC). Além disso o honokiol previne o estresse oxidativo/nitrosativo evocado por LPS por meio da melhora do nível reduzido de glutatona, em diferentes doses. O honokiol em sua dose de 30

mg/kg diminuiu a acetilação da SOD, o conteúdo de MDA, a expressão de LC3-II, bem quanto a morte neuronal, e a função cognitiva. Os estudos também sugerem que o honokiol pode se considerar um candidato com potencial terapêutico para o tratamento de sintomas motores e neurodegeneração na Doença de Parkinson. Desta forma, conclui-se que o honokiol pode ser útil no tratamento de várias doenças do sistema nervoso central revertendo danos neuronais e melhorando a função cognitiva descritas e discutidas nessa revisão.

Palavras-chave: Honokiol. Sistema Nervoso Central. Neuroproteção. *Magnolia officinalis*

ABSTRACT

Honokiol is a polyphenolic bioactive substance considered one of the main components extracted from the *Magnolia officinalis* plant. This substance has been shown to have many functionalities and several eminent therapeutic characteristics involving antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, antithrombotic,

antidepressant and neuroprotective actions. The objective of this work is to try to describe the mechanism of action of honokiol in some pathological processes. This is an integrative review, where a literature search was carried out in the following databases: PubMed, Web of Science and Scielo. Nine articles were selected to compose this work. The results showed that treatment with honokiol improves LPS-induced neuroinflammation by reducing the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the hippocampus (HC) and prefrontal cortex (PFC). Furthermore, honokiol prevents LPS-evoked oxidative/nitrosative stress by improving reduced glutathione levels at different doses. Honokiol at a dose of 30 mg/kg decreased SOD acetylation, MDA

content, LC3-II expression, as well as neuronal death and cognitive function. The studies also suggest that honokiol may be considered a candidate with therapeutic potential for the treatment of motor symptoms and neurodegeneration in Parkinson's disease. Thus, it is concluded that honokiol may be useful in the treatment of several central nervous system diseases by reversing neuronal damage and improving cognitive function described and discussed in this review.

Keywords: Honokiol. Central Nervous System. Neuroprotection.

1. INTRODUÇÃO

O honokiol é uma substância bioativa polifenólica considerado um dos principais componentes retirado da planta *Magnolia officinalis* (ZHANG *et al.*, 2019). É uma lignana pleiotrópica encontrada na natureza que pode ser isolada da planta *Magnolia grandiflora* ou *Magnolia officinalis* (RAUF *et al.*, 2021). O honokiol quimicamente (3',5-di-(2-propenil) -1,1'-bifenil-2,4'-diol) é um composto fenilpropanóide pertencente à classe dos neolignanos, caracterizado pela presença de um para-alil-fenol e um orto-alil-fenol, unidos por acoplamento orto, para-CC (TALAREK *et al.*, 2017).

O honokiol mostrou-se com muitas funcionalidades e com várias características terapêuticas eminentes envolvendo ação antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, anticancerígenas, antitrombóticas, antidepressivas e neuroprotetoras (TALAREK *et al.*, 2017). Estudo com foco no uso de honokiol em gliossarcoma revela que ele pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira sangue-líquido cefalorraquidiano, o que o torna uma droga de escolha para distúrbios do sistema nervoso central (SULAKHIYA *et al.*, 2014). Possuindo uma ampla gama de bioatividades sem toxicidade óbvia (CHEN; ZHANG; LIN, 2021). Esta substância tem sido proposta como uma nova alternativa para atuar em diversos tratamentos, como por exemplo: neuroproteção, anti-espasmódico, antidepressivo, anti-tumorigênico, antitrombótico, antimicrobiano, propriedades analgésicas (RAUF *et al.*, 2021).

O honokiol proporciona benefícios conhecidos e estudados, pois atua como uma molécula antioxidante e anti-inflamatória (GUO *et al.*, 2019). A neuroinflamação em conjunto com o estresse oxidativo reproduzem um padrão de comportamento que leva a alterações comportamentais. No estudo de Sulakhiya *et al.* (2014) o honokiol desempenha ação anti-

inflamatória por diferentes vias de atuação, como fosfoinosídeo-3 quinase/AKT (proteína quinase/AKT), p.38, quinases reguladas por sinal extracelular 1/2 (ERK1/2), bem como c-Jun N-quinases terminais 1/2 (JNK1/2).

Além de sua ação anti-inflamatória, o honokiol demonstrou inibir a produção de óxido nítrico em macrófagos, a translocação da proteína quinase C- α para a membrana e a ativação do NF- κ B. Esses efeitos também foram observados em células dendríticas derivadas de monócitos humanos, onde o honokiol inibiu de maneira semelhante a ativação do NF- κ B e a expressão da COX-2 (Woodbury et al., 2013). O honokiol também apresentou uma potente ação anti-inflamatória em camundongos submetidos à isquemia por perperfusão cerebral, efeito atribuído à sua capacidade de inibir a ativação do NF- κ B, bloqueando assim a produção de fatores inflamatórios (Zhang et al., 2013).

O Estudo de Wang et al. (2022) indicam que o honokiol reduz o estresse oxidativo induzido por fluoreto de sódio (NaF), e melhora a disfunção mitocondrial ao regular a homeostase das mtROS por meio da via AMPK/PGC-1 α /Sirt3, contribuindo assim para a proteção contra lesões sinápticas neuronais e déficits cognitivos.

Também foi encontrado efeitos em diminuição aos níveis de expressão de fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), além da redução nos níveis de nitrito induzido por adjuvante completo de Freund (CFA). (KHALID *et al.*, 2018). O tratamento com honokiol demonstrou ter efeitos neuroprotetores e neurotróficos assim como efeitos anti-inflamatórios em inúmeros níveis na cascata de citocina, incluindo a regulação de NF- κ B, por inibição de MEKK-1. (WOODBURY *et al.*, 2015). De acordo com Dai *et al.*, (2023) os efeitos curativos do magnolol e do honokiol combate doenças, como isquemia cerebral, doença de Alzheimer e tumores cerebrais, além de transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão. O honokiol pode atenuar a neurotoxicidade exercida por A β anormalmente agregado na doença de Alzheimer (TALAREK *et al.*, 2017). Achados revelaram que o honokiol tem efeitos protetores e terapêuticos sobre os comprometimentos motores e danos progressivos dopaminérgicos, na doença de Parkinson (CHEN *et al.*, 2018), Alzheimer (WANG; DONG; WANG, 2018) e esclerose lateral amiotrófica. (ZHOU *et al.*, 2023).

Diante do exposto acredita-se que o uso de substâncias com ação grande potencial terapêutico como o honokiol, pode gerar um impacto positivo em diversas patologias do sistema nervoso central. Porém, há necessidade de esclarecer melhor mecanismos de ação

nas diversas aplicações clínicas. Assim, o objetivo deste trabalho é tentar descrever o mecanismo de ação do honokiol em alguns processos patológicos por meio de uma revisão de literatura.

A relevância deste estudo é ressaltar a necessidade de investigações adicionais para compreender de maneira mais aprofundada a ação do honokiol em diversas desordens do sistema nervoso central. O objetivo principal desta pesquisa é detalhar os mecanismos pelos quais o honokiol exerce seus efeitos terapêuticos nessas patologias, contribuindo assim para o avanço do conhecimento sobre seus potenciais e aplicações clínicas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, onde foi realizado uma busca na literatura, nas seguintes bases de dados PubMed, Web of Science e Scielo, usando os operadores booleanos, AND, OR, junto com as palavras chaves, *Honokiol*, *Central Nervous System*, *Neuroprotection*.

A pesquisa revelou uma escassez de estudos clínicos sobre a utilização do honokiol no tratamento de desordens do sistema nervoso central. Em virtude dessa limitação, esta revisão se concentrou exclusivamente em estudos pré-clínicos dos últimos 10 anos que investigaram o honokiol como uma opção terapêutica, todos redigidos em inglês. Os critérios de exclusão foram rigorosamente aplicados, abrangendo artigos duplicados, aqueles que não abordavam o honokiol como tratamento, bem como revisões sistemáticas e relatos de casos, assegurando assim a relevância e a qualidade dos dados analisados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca inicial no banco de dados, foram encontrados 109 artigos. Após a exclusão de 46 por duplicação, 63 artigos foram analisados em título e resumo; desses, 54 foram descartados após a leitura do texto completo. No final, apenas 9 estudos atenderam aos critérios de inclusão para esta revisão. Este trabalho enfatiza, principalmente, o efeito do honokiol em marcadores relevantes em modelos animais de desordens do sistema nervoso central, destacando sua ação neuroprotetora e o mecanismo de ação envolvido.

Tabela 1: Apresenta estudos sobre honokiol, destacando os principais focos de pesquisa, métodos e resultados relevantes.

Autor	Animal	Dose	Modelo	Principais resultados
Zhang et al 2019.	Camundongos	10 mg/kg, administração oral	Depressão induzido por Lipossacarídeo(LPS)	Inibiu a ativação do NF- κ B, reduzir o nível de IFN- γ no cérebro e citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IFN- γ e IL-1 β no sangue periférico, inibindo assim a resposta inflamatória.
Sulakhiya et al (2014)	Camundongos albinos suíços machos	2,5 e 5 mg/kg, ip	Depressão induzido por Lipossacarídeo(LPS)	HNK produziu efeito antidepressivo reduzindo significativamente o estresse oxidativo e o nível de nitrito no HC e PFC, bloqueia o comportamento depressivo induzido por LPS e normaliza o nível de citocinas pró-inflamatórias, nível de BDNF
<u>Woodbury</u> et al 2015.	Ratos	10 mg/kg, administração intraperitoneal	Modelo de dor neonatal severa.	O honokiol previne e reduz as deteriorações induzidas por dor patológica aguda e crônica em ratos neonatais. Prevenindo distúrbios neurocomportamentais
Zheng et al 2023	Ratos	10 mg/kg, administração intraperitoneal	Hemorragia intracerebral (ICH).	Efeitos neuroprotetores e antiapoptóticos em ICH <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , o que pode estar associado à regulação positiva dos níveis de Sirt3 e à inibição da fissão mitocondrial mediada por Drp1.
Li et al 2024	Camundongos	10 e 20 mg/kg intraperitoneal	Modelo neuronal de doença de Alzheimer (DA) hipocampal.	Melhorou a função cognitiva, aliviou a deposição de placas A β ₁₋₄₂ no hipocampo, promoveu a sobrevivência dos neurônios do hipocampo e ativou a expressão SIRT3
Chen et al (2018)	Camundongos	0,1-5 mg/kg, ip	Modelo de camundongo hemiparkinsoniano	Melhora do comprometimento motor e do dano dopaminérgico progressivo que pode estar associado à regulação da sinalização do PPAR γ .
Qu et al (2022)	Camundongos	20 mg/kg via oral	Modelos animais da doença de Alzheimer	Melhora de deficiências cognitivas meio da inibição da deposição de A β , hiperfosforilação de tau e neuroinflamação por meio da supressão da ativação da via de sinalização JNK/CDK5/GSK-3 β , além de modular a microbiota intestinal.
Shen et al (2023)	Ratos machos SPF Sprague-Dawley	5 mg/kg/ via oral	Doença de Parkinson	Inibiu a hiperacetilação de SDHA e aumentou a atividade do complexo II, levando ao aumento da produção de ATP e proteção contra danos neuronais
Wang et al (2018)	camundongos ICR machos	3, 10, 30 mg/kg ip	Camundongos epiléticos	Diminuiu a acetilação da SOD, o conteúdo de MDA, a expressão de LC3-II e P62, Bem como a morte neuronal, e a função cognitiva foi melhorada

Fonte: A autoria própria.

Zhang et al, (2019) em seu estudo clínicos descobriram que os níveis de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 1 β (IL-1 β), apresentam se aumentados no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com depressão. O tratamento com honokiol melhora a neuroinflamação induzida por LPS reduzindo os níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no hipocampo (HC) e no córtex pré-frontal (PFC),

prevenindo estresse oxidativo/nitrosativo evocado por LPS por meio da melhora do nível reduzido de glutathiona, em diferentes doses. (SULAKHIYA et al., 2014). Estudos com ratos sugerem que a mistura de honokiol possui potentes propriedades antidepressivas em comportamentos envolvendo anormalidades bioquímicas no sistema serotoninérgico, no eixo HPA e na via AC-cAMP nos ratos, atuando no tratamento da depressão (XU et al., 2007).

De acordo com Woodbury et al (2015), honokiol diminui as respostas de dor aguda em ratos após o insulto com formalina e atenuou a hiperalgesia térmica. Os ratos que receberam o tratamento com honokiol apresentaram um melhor desempenho na realização de testes de memórias e evitando distúrbios neurocomportamentais. Isso se dá pelo fato do honokiol bloquear os sinais de cátions intracelulares mediados por receptores de glutamato, de acordo com sua atividade anti-inflamatória possuir efeitos analgésicos potentes (LIN et al., 2007).

De acordo com Zheng et al (2023), o honokiol é um ativador farmacológico Sirt3 com efeitos neuroprotetores relatados em múltiplos distúrbios neurológicos, atenuando os danos histopatológicos e a apoptose celular e restaurando os níveis reduzidos de ATP melhorando a apoptose em ratos com ICH. A Sirt3 desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo e do estresse oxidativo; sua exclusão prejudica a atividade neuronal e agrava as respostas ao estresse oxidativo em neurônios afetados pela Doença de Alzheimer (DA). O estudo de Li et al. (2024) demonstra que o honokiol pode ativar a Sirt3, contribuindo para a regulação do metabolismo e do estresse oxidativo. De acordo com Qu et al (2022) honokiol inibiu a neuroinflamação por meio da supressão dos níveis de TNF- α , IL-6 e IL-1 β no cérebro, melhorando déficits cognitivos, atuando também na regulação da microbiota intestinal.

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum depois da doença de Alzheimer (ZHONG et al 2014). Em um de seus estudos Chen et al (2018) mostra o potencial terapêutico do honokiol, por meio da via de sinalização do PPAR γ , nas alterações comportamentais e bioquímicas subsequentes em camundongos hemiparkinsonianos. Em um outro estudo de Chen et al (2018) mostra que com base na capacidade de suprimir o estresse oxidativo, a excitotoxicidade e a neuroinflamação, honokiol pode se considerar um candidato potencial para o tratamento de sintomas motores e neurodegeneração na DP. Em estudo explorando a ativação da SIRT3 na regulação da atividade mitocondrial e neuroprotetor em modelo de doença de Parkinson induzido, a ativação da sirt3 se destaca com seu valor terapêutico no tratamento da doença de Parkinson,

e o honokiol por sua ação de elevar a produção de ATP, atua diretamente nessa via (SHEN et al, 2023).

A pesquisa sobre um modelo de camundongos induzidos à epilepsia demonstrou que a administração de honokiol na dose de 30 mg/kg resultou na diminuição da acetilação da superóxido dismutase (SOD), do conteúdo de malondialdeído (MDA) e das expressões de LC3-II e P62, além de reduzir a morte neuronal. A função cognitiva dos animais foi igualmente avaliada (Wang et al., 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O honokiol apresenta propriedades neuroprotetoras por meio de diversos mecanismos de ação, entre elas a redução do estresse oxidativo nas células através da neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS), a regulação do metabolismo celular por meio da Sirt3 e a inibição da inflamação pela ativação do fator de transcrição NF-κB.

Exercendo seu potencial terapêutico, na ansiedade, dor, lesões de ordens neurológicas, como epilepsia, distúrbios cognitivos e neurodegenerativo como Alzheimer e Parkinson (WOODBURY *et al.*, 2013.; CHEN *et al.*, 2018). Mostrando evidências de seu efeito neuroprotetor, antioxidante, antitumoral, por atravessar facilmente a barreira hematoencefálica para desempenhar seus efeitos no sistema nervoso central.

Apesar de sua farmacocinética tenha sido estudada em modelos pré-clínico, embora venha sendo usado há vários anos ainda é necessário definir esses parâmetros em seres humanos antes dele ser usado amplamente. Portanto honokiol nos mostra através dessa revisão o que tem um amplo potencial terapêutico em desordens do sistema nervoso central, com efeito comprovado em diversas patologias revertendo danos neuronais e melhorando a função cognitiva descritas e discutidas nessa revisão.

REFERÊNCIAS

CHEN, C.; ZHANG, QW.; YE, Y.; LIN, LG. Honokiol: a naturally occurring lignan with pleiotropic bioactivities. **Chin J Nat Med.** v. 19, p. 481-490, 2021. doi: 10.1016/s1875-5364(21)60047-x.

CHEN, H-H.; CHANG, P.C.; WEY, P.S.; CHEN, P.; CHEN, C.; CHAN, H.M. Therapeutic effects of honokiol on motor impairment in hemiparkinsonian mice are associated with reversing neurodegeneration and targeting PPAR γ regulation. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 108, p. 254-262, 2018. doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.095.

- CHEN,C.; ZHANG, Q.; LIN,L. Honokiol: A naturally occurring lignan with pleiotropic bioactivities. **Chin J Nat Med.** v. 19, n. 7, p. 487-490, 2021. DOI: 10.1016/S1875-5364(21)60047-X.
- GUO, S.; XU, J.; WEI, N.; HAN, J.; XUE, R.; GAO,Y. Honokiol attenuates memory impairment, oxidative stress, neuroinflammation, and GSK-3 β activation in rats with vascular dementia. **J Alzheimer Dis.** v. 71, n. 1, p. 97-108, 2019. DOI: 10.3233/JAD-190324.
- KHALID, S.; ULLAH, M.; KHAN, A.U.; AFRIDI, H. R.; KHAN, A.; ALI, H.; KIM, Y.; KHAN, S. Anti-Hyperalgesic Properties of Honokiol in Models of Inflammatory Pain by Targeting NF- κ B and Nrf2 Signaling. **Farmacol Frontal.** v. 20, n. 9, p. 140, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00140.
- LI,H.; SUN, J.; WU, Y.; YANG, Y.; ZHANG, W.; TIAN, Y. Honokiol relieves hippocampal neuronal damage in Alzheimer's disease by activating the SIRT3-mediated mitochondrial autophagy. **CNS Neurosci Ther.** v. 30, n. 8, p. 14878, 2024. doi: 10.1111/cns.14878.
- LIN, R.; CHEN, H.; KO, C.H.; CHAN, M. H. Effects of honokiol and magnolol on acute and inflammatory pain models in mice. **Life Sciences.** v. 81, n. 8, p. 1071-1078, 2007. doi.org/10.1016/j.lfs.2007.08.014.
- QU, C.; LI, Q.; SU, Z.; IP, S.; YUAN, Q.; XIE, Y.; XU, Q.; YANG, W.; HUANG, Y.; XIAN, Y.; LIN,Z. Nano-Honokiol ameliorates the cognitive deficits in TgCRND8 mice of Alzheimer's disease via inhibiting neuropathology and modulating gut microbiota. **J Adv Res.** v. 31, n. 35, p. 231-243, 2021. doi: 10.1016/j.jare.2021.03.012.
- RAUF, A.; OLATUNDE, A.; IMRAN, M.; ALHUMAYDHI, F.A.; ALJOHANI, A.S.M.; KHAN, S.A.; UDDIN, M.S.; MITRA, S.M.; EMRAN, T.B.; KHAYRULLIN, M.; REBEZOV, M.; KAMAL, M.A.; SHARIATI, M.; Honokiol: A review of its pharmacological potential and therapeutic insights. **Phytomedicine**, v.90. p. setembro. 2021. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153647>.
- SULAKHIYA, K.; KUMAR, P.; JANGRA, A.; DWIVEDI, S.; HAZARIKA, N.; BARUAH, C.C.; LAHKAR, M.; Honokiol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive like behavior by impeding neuroinflammation and oxido-nitrosative stress in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 744, páginas 124-1315 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.049>.
- SULAKHIYA, K.; KUMAR, P.; JANGRA, A.; DWIVEDI, S.; HAZARIKA, N.; BARUAH, C.C.; LAHKAR, M.; Honokiol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive like behavior by impeding neuroinflammation and oxido-nitrosative stress in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 744, páginas 124-1315 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.049>.
- TALAREK, S.; LISTOS, J.; BARRECA, D.; TELLONE, E.; SUREDA, A.; NABAVI, S. F.; BRAIDY, N.; NABAVI, S.M. Neuroprotective effects of honokiol: from chemistry to medicine. **BioFactors**, 2017. DOI 10.1002/biof.1385.

- WANG, D.; DONG, D.; WANG, M. Honokiol melhora a amiloidose e neuroinflamação e melhora o comprometimento cognitivo em camundongos transgênicos com doença de Alzheimer. **J Pharmacol Exp Ther.** v.366, n.3, p. 470-478, 2018. DOI: 10.1124/jpet.118.248674.
- WANG, W.; SHU, M.; XU, Q.; XIE, Y.; RUAN, S.; WANG, J.; ZENG, L. Effects of Honokiol on cognitive function in mice with kainic acid-induced epilepsy. **Journal List.** v. 47, n. 5, p. 450-456, 2018. 10.3785/j.issn.1008-9292.2018.10.02.
- WOODBURY, A.; YU, S. P.; WEI, L.; GARCÍA. Neuromodulatory effects of Honokiol: A review. **Neurol Frontal.** v.11, n. 4, p. 130, 2013. DOI: 10.3389/fneur.2013.00130
- XU, Q.; YI, L.; PAN, Y.; WANG, X.; LI, Y.C.; LI, M.J.; WANG, C.P.; KONG, D.L. Antidepressant-like effects of the mixture of honokiol and magnolol from the barks of *Magnolia officinalis* in stressed rodents. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v. 1, n.32, p 715-25, 2007. 10.1016/j.pnpbp.2007.11.020.
- ZHANG, B.P.; WANG, P.P.; HU, K.L.; LI, L.; YU, X. Antidepressant-Like Effect and Mechanism of Action of Honokiol on the Mouse Lipopolysaccharide (LPS) Depression Model. **Moléculas** v.24, n. 11, p. 2035. 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24112035>.
- ZHONG, C.; WANG, C.; LI, W.; LI, W.; CHEN, X.; GUO, J.; FENG.; WU, X. A derivative of honokiol HM568 has an anti-neuroinflammatory effect in Parkinson's disease. **Chemico-Biological Interactions.** v. 403, n. 1, p. 1112. 2024. doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111212.
- ZHOU, Y.; TANG, J.; LAN, J.; ZHANG, Y.; WANG, H.; CHEN, Q.; KANG, Y.; YANG, S.; FENG, X.; WU, L.; JIN, H.; CHEN, S.; PENG, Y. Honokiol alleviated neurodegeneration by reducing oxidative stress and improving mitochondrial function in SOD1 mutant cellular and murine models of amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Pharm.** v. 13, n. 2, p. 577-597, 2023 DOI: 10.1016/j.apsb.2022.07.01.

HONOKIOL: DA MEDICINA TRADICIONAL ÀS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS MODERNAS

HONOKIOL: FROM TRADITIONAL MEDICINE TO MODERN THERAPEUTICS APPLICATIONS

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-25

Yury Nascimento Abreu¹
Camila Nogueira dos Santos²
Gerllanny Mara de Souza Lopes³
Laura Beatriz de Souza Martins⁴
Matheus Firmino de Morais⁵
Gislei Frota Aragão⁶

¹ Graduando do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

² Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

³ Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

⁴ Graduanda do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – UECE

⁶ Professor adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A compreensão do uso de compostos naturais na saúde humana é de suma importância pois oferece o conhecimento da fitoterapia e a partir dela podemos encontrar inúmeras outras possibilidades para sua aplicação, como na ciência. O honokiol é um bioativo extraído da planta *Magnolia officinalis*, amplamente utilizado na medicina tradicional chinesa. Ele tem despertado crescente interesse na ciência moderna devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e anticancerígenas. Ao abordar suas origens botânicas, características bioquímicas, os mecanismos de ação no corpo humano, e as aplicações terapêuticas, que abrangem desde o tratamento de transtornos de ansiedade e doenças neurodegenerativas até a prevenção de câncer e doenças cardiovasculares, entendemos seu importante papel para o desenvolvimento de novas terapias através de uma abordagem holística natural que incorpora a visão integrada de saúde com o equilíbrio do corpo humano como um todo.

Palavras-chave: Honokiol. Medicina tradicional. Compostos naturais. Medicina translacional. Aplicações terapêuticas.

ABSTRACT

Understanding the use of natural compounds in human health is of paramount importance as it provides insights into phytotherapy and opens up numerous possibilities for its application in science. Honokiol is a bioactive compound extracted from the *Magnolia officinalis* plant, widely used in traditional Chinese medicine. It has garnered increasing interest in modern science due to its antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, and anticancer properties. By exploring its botanical origins, biochemical characteristics, mechanisms of action in the human body, and therapeutic applications—ranging from the treatment of anxiety disorders and neurodegenerative diseases to the prevention of cancer and cardiovascular diseases—we can appreciate its crucial role in the development of new therapies through a holistic natural approach that integrates the vision of health with the balance of the human body as a whole.

Keywords: Honokiol. Traditional medicine. Natural compounds. Translational medicine. Therapeutic applications.

1. INTRODUÇÃO

Magnolia officinalis, originária da China, é amplamente reconhecida por seu uso na medicina tradicional, incluindo aplicações no tratamento de asma, dores abdominais e tosse asmática. Os compostos bioativos de interesse são predominantemente encontrados na casca do caule, onde o honokiol se destaca como uma das substâncias mais concentradas. A decocção da casca do caule tem demonstrado diversos efeitos fitoterápicos, levando a um crescente interesse na avaliação científica dos efeitos farmacológicos do honokiol, que incluem propriedades antioxidantes, antibacterianas e citotóxicas. Esses efeitos têm impulsionado a exploração das suas potenciais aplicações terapêuticas na medicina moderna (Shen *et al.*, 2009).

O estudo de plantas e suplementos para a saúde humana tem se tornado um campo de pesquisa altamente promissor nos últimos anos. As plantas produzem uma ampla gama de compostos primários e secundários, com os metabólitos secundários exibindo atividades e efeitos específicos que variam entre as espécies. Muitos compostos vegetais têm sido utilizados como medicamentos, como exemplificado pela artemisinina, atropina, morfina e codeína (Mohan, 2020). As pesquisas atuais focam no desenvolvimento de novas metodologias para aplicar esses compostos naturais no tratamento de doenças, visando terapias menos invasivas e com menos efeitos colaterais em comparação aos fármacos sintéticos.

Neste capítulo, abordaremos de forma abrangente o honokiol, começando com uma análise detalhada de suas origens e fontes naturais. A seguir, exploraremos os efeitos biológicos do honokiol, destacando suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que são cruciais para a compreensão de seu impacto na saúde. Em seguida, discutiremos os mecanismos de ação do honokiol a nível molecular, elucidando como ele interage com diferentes vias bioquímicas e sistemas biológicos. Finalmente, examinaremos as potenciais aplicações terapêuticas do honokiol em doenças específicas, incluindo suas perspectivas promissoras no tratamento de condições como câncer, doenças neurodegenerativas e transtornos metabólicos. Essa estrutura permitirá uma visão clara e integrada das múltiplas facetas do honokiol, facilitando uma compreensão profunda de seu potencial terapêutico e científico.

2. ORIGENS E FONTES NATURAIS DO HONOKIOL

A família botânica Magnoliaceae é composta por pelo menos 300 espécies e de 2 a 17 gêneros, conforme variações entre autores e taxonomistas. Dentre essas espécies, o gênero *Magnolia* é o mais utilizado em estudos com honokiol, especialmente a *M. officinalis* (Wang *et al.*, 2020). Em Sarrica *et al.* (2018), preparações com o extrato de *M. officinalis*, amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa há milênios, têm sido empregadas em diversas condições de saúde devido aos seus efeitos terapêuticos. O honokiol, um composto bioativo extraído principalmente da casca do caule e raiz dessa planta, é reconhecido por suas propriedades sedativas, antioxidantes, anti-inflamatórias e antibióticas, sendo amplamente valorizado por seus benefícios à saúde (Lee *et al.*, 2011). A forma de extração tradicional mais utilizada é a decocção, separadamente, ou seja, apenas com um extrato, ou em conjunto com outras ervas (Zhang *et al.*, 2022).

A utilização de *M. officinalis* tem uma longa história na medicina tradicional chinesa, onde suas propriedades terapêuticas são amplamente reconhecidas. Historicamente, a planta tem sido empregada no tratamento de uma variedade de condições de saúde, com ênfase no alívio de distúrbios relacionados ao sistema nervoso e ao processo inflamatório. Entre as principais indicações estão o tratamento da ansiedade, distúrbios do sono, como insônia, e diversas condições inflamatórias (Lee *et al.*, 2011).

A extração e purificação do honokiol são etapas fundamentais para assegurar sua eficácia e segurança no uso terapêutico. Esses processos são críticos, pois garantem que o composto bioativo esteja em sua forma pura e ativa, sem contaminantes que possam comprometer sua eficácia ou segurança. Diversos estudos têm explorado métodos modernos e inovadores para otimizar essas etapas, com o objetivo de melhorar a qualidade e a consistência do honokiol para aplicações clínicas e farmacêuticas (Yan *et al.*, 2020; Chu *et al.*, 2020; Zhang, *et al.*, 2014; Łata *et al.*, 2020). A Tabela 1 apresenta uma visão geral dos principais métodos, ressaltando a importância de cada abordagem na maximização dos benefícios terapêuticos do honokiol.

Tabela 1: Métodos de extração e purificação do honokiol e seus rendimentos

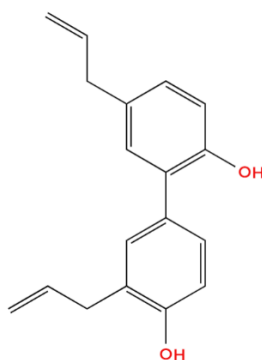
Autor	Extração	Purificação	Eficácia comparada (rendimento de honokiol)
Yan <i>et al.</i> , 2020	Solução etanólica à 80%; éter de petróleo (300 mL × 3); diclorometano (300 mL × 3) e acetato de etila (300 mL × 3)	coluna cromatográfica (3,5 cm × 50 cm) em gel de sílica (300–400 malhas) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	++ Rendimento entre 60% e 80%
Chu <i>et al.</i> , 2020	Extração em Micro Fase Sólida Dispersiva (DMSPE)	HPLC	+++ Cerca de 80% de rendimento
Zhang, <i>et al.</i> 2014	Dispersão em Fase Sólida Baseada em Nanotubos de Carbono de Várias Camadas acoplada	HPLC	+++ Em torno de 90% de rendimento
Łata <i>et al.</i> , 2020	Solução metanólica	Cromatografia de camada fina (TLC) e Cromatografia de camada fina de Alta Performance (HPTLC)	+ Rendimento entre 20% e 30%

Fonte: Autoria própria.

A extração e purificação do honokiol podem ser realizadas por diversos métodos, que variam conforme o objetivo específico do estudo e a fonte de obtenção do composto. Observa-se que há um contínuo esforço para desenvolver técnicas mais precisas e com baixo custo de manutenção. Por exemplo, Zhang *et al.* (2014) buscam simplificar e otimizar o processo de extração, enquanto Chu *et al.* (2020) focam na análise de múltiplos componentes, quando os tratamentos envolvem mais de um bioativo, utilizando recursos de forma mais eficiente. Além disso, a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) é amplamente empregada em pesquisas que envolvem a purificação e quantificação do honokiol a partir de extratos. A HPLC é uma técnica bem estabelecida e confiável para essas finalidades, proporcionando resultados precisos e consistentes. Portanto, é crucial que o estudo considere a eficiência e a pureza dos métodos de extração e purificação, uma vez que os resultados podem variar significativamente entre as técnicas utilizadas. A escolha do método deve alinhar-se ao objetivo do estudo e aos requisitos de pureza e eficiência desejados.

3. ESTRUTURA QUÍMICA E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Figura 1: Representação da estrutura química do honokiol



Fonte: Autoria própria.

O honokiol é um composto bifenólico da classe das lignanas, cuja estrutura única de dois anéis fenólicos lhe confere propriedades farmacológicas importantes (Li *et al.*, 2024), como observado na Figura 1. No entanto, a baixa solubilidade em água é um fator limitante para sua aplicabilidade (Dai *et al.*, 2024).

Uma característica notável do honokiol é sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que o torna promissor para o tratamento de doenças relacionadas ao cérebro (Li *et al.*, 2024). Estudos focados em seus efeitos neuroprotetores são particularmente beneficiados por essa propriedade. Zhou *et al.* (2023), por exemplo, demonstrou que o honokiol reduziu significativamente a neurodegeneração em um modelo de esclerose lateral amiotrófica, controlando o estresse oxidativo em testes *in vivo* com camundongos. Singh & Singh (2023), Hao *et al.* (2024) e Yang *et al.* (2024) também investigaram o potencial do honokiol em reduzir a neuroinflamação em doenças do sistema nervoso central.

Esses estudos ressaltam a urgência do desenvolvimento de novas terapias baseadas em compostos como o honokiol, que possuem propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias promissoras. A capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atuar diretamente no sistema nervoso central oferece uma oportunidade valiosa para tratar condições neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. No entanto, para maximizar seu potencial terapêutico, é fundamental superar desafios relacionados à sua baixa solubilidade em água e melhorar sua biodisponibilidade, o que requer pesquisas adicionais e inovação no desenvolvimento de formulações mais eficazes.

4. MECANISMOS DE AÇÃO DO HONOKIOL

O honokiol possui diversos mecanismos de ação, sendo um dos mais importantes sua capacidade de modular vias de sinalização celular, como mostrado no trabalho de Rajendran *et al.* (2012). Um exemplo é a inibição da via NF- κ B (Fator Nuclear kappa B), uma das principais reguladoras da resposta inflamatória no organismo. Ao bloquear essa via, o honokiol reduz a expressão de genes pró-inflamatórios, diminuindo a produção de citocinas e mediadores inflamatórios. Essa ação anti-inflamatória é fundamental para seu potencial terapêutico, especialmente em doenças relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação crônica, como as neurodegenerativas e autoimunes (Singh & Singh, 2023).

Além disso, outra atividade do honokiol é a ação antioxidante. No trabalho de Zhou *et al.* (2023), é relatado a ação do honokiol de neutralizar radicais livres através da ativação do fator de transcrição NRF2, responsável pela resposta antioxidante e regulação de genes citoprotetores como a via antioxidante GSH, e a diminuição de apoptose precoce o que levou a uma melhora significativa na homeostase celular *in vitro*.

Igualmente, como citado no parágrafo anterior, a apoptose é um importante parâmetro e efeito. Se por um lado queremos evitar a morte celular de maneira descontrolada, podendo levar a perda da homeostase no organismo como um todo, por outro lado o mecanismo de morte celular programada pode ser desejado em determinados estudos, como os que envolvem o câncer. Rajendran *et al.* (2012), em seu estudo sobre Carcinoma Hepatocelular, avaliou a ação do honokiol em células cancerígenas e como resultado observou que ele agia principalmente inibindo a via STAT3, um fator de transcrição responsável pela proliferação, sobrevivência celular e inibição da apoptose. Uma vez que o honokiol exerce a inibição desse fator, as células doentes perdem significativamente a capacidade de migrar para outros tecidos, condição conhecida como metástase, têm sua taxa de sobrevivência diminuída e a resistência a apoptose diminui. Visto que a metástase é uma das grandes preocupações em indivíduos com câncer, esse estudo corrobora para o desenvolvimento de novas alternativas que, além de serem menos invasivas, trazem menos efeitos colaterais comparado a tratamentos com drogas sintéticas e que associados a outros procedimentos (como quimioterapia) pode exercer maior taxa de eficácia a depender do caso.

5. APLICAÇÕES TERAPEUTICAS DO HONOKIOL

Como foi visto, o honokiol exerce diversos papéis no organismo, apresenta um interesse particular em estudos de doenças neurodegenerativas e câncer, mas existem outras abordagens. O estudo de Lee *et al.* (2011) resume bem alguns dos usos tradicionais e modernos estudados e utilizados. Em síntese veremos a seguir.

5.1. UTILIZAÇÃO EM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DISTÚRBIOS DO SONO

Os transtornos de ansiedade têm se tornado cada vez mais frequentes ao redor do mundo, afetando cerca de 10-30% da população global. O excesso de ansiedade pode prejudicar significativamente a qualidade de vida do indivíduo e impactar negativamente aqueles ao seu redor. Os benzodiazepínicos, uma classe de medicamentos sintéticos com efeitos relaxantes e tranquilizantes, são comumente usados para tratar a ansiedade e distúrbios do sono. No entanto, esses medicamentos podem causar dependência, um efeito indesejado que levanta preocupações. Em resposta a essa questão, há um crescente interesse no desenvolvimento de novas drogas com efeitos ansiolíticos e sedativos. Muito embora seu mecanismo de ação ansiolítico ainda não esteja completamente elucidado, o honokiol, que atua nos receptores GABA do sistema nervoso central, promove efeitos de relaxamento e se apresenta como um candidato promissor para a criação de novas terapias ansiolíticas e sedativas. Suas propriedades benéficas foram reconhecidas há milênios na medicina tradicional, o que reforça seu potencial terapêutico nesse campo (Lee *et al.*, 2011).

5.2. TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Como discutido anteriormente, o honokiol tem emergido como uma substância promissora em pesquisas focadas no tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central, como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Esse interesse crescente é atribuído às suas notáveis propriedades neuroprotetoras, que ajudam a combater o estresse oxidativo, controlar a neuroinflamação e regular as vias metabólicas essenciais para a manutenção da homeostase neuronal. O honokiol tem mostrado um potencial significativo para o desenvolvimento de novas terapias voltadas para mitigar os efeitos dessas doenças neurodegenerativas. Estudos anteriores destacam que o honokiol atua principalmente na neutralização de radicais livres, responsáveis pelo estresse oxidativo, resultando em melhorias significativas no estado cognitivo dos modelos animais estudados e, em alguns casos, até na

reversão de quadros mais graves (Zhou *et al.*, 2023; Singh & Singh, 2023; Rajendran *et al.*, 2012).

5.3. APLICAÇÃO TERAPÊUTICA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O estresse oxidativo está intimamente associado a doenças cardiocirculatórias, incluindo a aterosclerose. O honokiol demonstra um efeito protetor significativo nesse contexto, ao impedir a acumulação de "colesterol ruim" (LDL) nas paredes das veias em estudos *in vitro*. Além disso, o honokiol previne lesões e complicações na parede dos vasos ao modular a oxidação do LDL. Essas propriedades sugerem que o honokiol tem um potencial considerável para o desenvolvimento de novas terapias e medicamentos voltados para a prevenção e tratamento de doenças cardiocirculatórias. Ao explorar e aprimorar esses efeitos benéficos, há uma oportunidade promissora de criar intervenções terapêuticas mais eficazes que possam reduzir o impacto do estresse oxidativo e melhorar a saúde cardiovascular (Aktay *et al.*, 2024; Chu *et al.*, 2024).

5.4. APLICAÇÕES NO CÂNCER

Células cancerígenas são notoriamente características por terem uma membrana plasmática mais fluida e por apresentarem uma adesão reduzida entre si, o que facilita sua migração e infiltração em tecidos e órgãos saudáveis, agravando o estado de saúde do paciente. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o honokiol tem a capacidade de interferir nessas características malignas das células cancerígenas. O honokiol não apenas reduz a fluidez da membrana plasmática das células tumorais, mas também diminui a taxa de sobrevivência dessas células mutantes. Esses efeitos promissores indicam que o honokiol pode desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de novas terapias antitumorais. Ao explorar e aprimorar essas propriedades, é possível criar medicamentos mais eficazes que possam combater a invasão e a proliferação das células cancerígenas, oferecendo novas abordagens para o tratamento do câncer e melhorando os resultados clínicos para os pacientes (Rajendran *et al.*, 2012).

5.5. OUTRAS APLICAÇÕES

A literatura científica continua a explorar diversas utilidades e estudos sobre o honokiol. Lee *et al.* (2011) investigaram seus efeitos em doenças inflamatórias e descobriram que, devido às suas propriedades inibitórias nas vias excitatórias da inflamação, o honokiol

pode ser benéfico para condições inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e inflamações intestinais. Esses achados sugerem que o honokiol tem potencial para ser uma terapia eficaz não apenas para doenças inflamatórias agudas, mas também para aquelas de natureza crônica, ampliando assim suas possíveis aplicações clínicas.

Além disso, há relatos sobre o uso do honokiol no controle da obesidade (Chu *et al.*, 2024), evidenciando sua capacidade de aliviar a obesidade por meio de vias metabólicas que afetam o tecido adiposo. Estudos também sugerem seu potencial no tratamento do diabetes (Sun *et al.*, 2024), analisando como o honokiol interage com genes relacionados ao diabetes e receptores celulares, o que pode levar a melhorias significativas no quadro clínico dos pacientes. Essas descobertas ampliam as possíveis aplicações do honokiol, indicando que ele pode desempenhar um papel importante em terapias para condições metabólicas e endócrinas.

6. SEGURANÇA E DOSAGEM

Embora as aplicações do honokiol sejam amplamente relatadas de maneira positiva, é crucial abordar as preocupações relacionadas à segurança e à dosagem adequada, que necessitam de investigação adicional para assegurar seu uso seguro e eficaz em contextos clínicos. Os estudos de Sarrica *et al.* (2018) fornecem dados valiosos sobre a segurança do honokiol e do magnolol (seu isômero) em extratos com concentração de 90% ou mais. Os testes de genotoxicidade e potencial mutagênico mostraram resultados negativos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com o estudo também indicando efeitos antígenotóxicos e antimutagênicos.

Em seus estudos com ratos, Sarrica *et al.* (2018) mostra que o honokiol apresenta uma meia-vida média de 50 minutos após administração intraperitoneal, sem diferenças significativas com variações na dosagem. A biodisponibilidade oral do honokiol revelou dois picos nos níveis sanguíneos, aos 15 minutos e 8 horas após a administração, retornando a níveis mais baixos em 48 horas. O estudo também demonstrou que o extrato de *Magnolia* possui baixa toxicidade por via oral, com a dose letal 50% (LD50) superior a 50 g/kg de peso corporal. No entanto, quando administrado por injeção intraperitoneal, a LD50 é cerca de seis vezes menor, aproximadamente 8,5 g/kg de peso corporal. Embora esses dados indiquem benefícios e uma certa segurança, a falta de estudos clínicos específicos com o honokiol em humanos ainda deixa um espaço significativo para investigações futuras.

Honokiol é metabolizado no fígado e intestinos através da glucuronidação, processo catalisado por enzimas UGT (UDP-glucuronosiltransferase), facilitando sua excreção renal. No entanto, esses compostos podem inibir isoformas UGT 1A7 e 1A9 em humanos e roedores, o que pode interferir no metabolismo de medicamentos e reduzir a proteção contra carcinógenos. Essa inibição destaca a importância de avaliar os riscos clínicos associados ao consumo de produtos contendo honokiol, especialmente em tratamentos de longo prazo (Sarrica *et al.*, 2018).

Estudos comparando diferentes espécies animais indicam que honokiol inibe enzimas UGT e CYP de formas distintas entre humanos e animais. Enquanto ratos mostraram maior sensibilidade à inibição da glucuronidação, humanos foram menos afetados. Esse composto pode interferir no metabolismo de outros fármacos, como o anestésico propofol, e em receptores canabinoides, apontando possíveis interações medicamentosas e efeitos sinérgicos com outras drogas (Sarrica *et al.*, 2018).

Por fim, apesar do uso tradicional de extratos de *Magnolia* na medicina chinesa e japonesa, faltam estudos epidemiológicos que avaliem sua toxicidade, em parte devido à variação nos conteúdos de honokiol e outros compostos nas formulações e até mesmo nas plantas, pois varia entre as espécies. Embora produtos contendo honokiol sejam amplamente usados, poucos efeitos adversos foram registrados, como dermatite alérgica. Em estudos clínicos com suplementos, alguns voluntários relataram sintomas leves, como azia e fadiga, mas sem eventos graves. Estudos que envolveram até 11,9 mg diários de honokiol não apresentaram efeitos colaterais significativos (Sarrica *et al.*, 2018).

7. CONCLUSÕES FINAIS

O honokiol apresenta propriedades químicas caracterizadas pela presença de dois anéis fenólicos que lhe conferem-lhe grande versatilidade biológica, permitindo sua interação com diferentes alvos celulares. Com sua estrutura bifenólica, o honokiol tem demonstrado efeitos farmacológicos importantes, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, tornando-o uma substância de elevado interesse científico.

Do ponto de vista biológico, o honokiol possui a marcante capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que potencializa seu uso em doenças neurodegenerativas. Estudos demonstram que ele atua principalmente na redução da neuroinflamação e do estresse oxidativo, mecanismos diretamente relacionados à progressão de condições como

Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Essas descobertas ampliam o horizonte de aplicações terapêuticas do honokiol, tornando-o uma opção promissora no desenvolvimento de novos tratamentos que abordam doenças do sistema nervoso central.

Para que o honokiol possa ser amplamente utilizado de forma segura e eficaz, é essencial que se avance na compreensão de suas limitações, como sua baixa solubilidade em água, e se explorem novas formulações que aumentem sua biodisponibilidade. Além disso, é fundamental garantir que seu uso terapêutico seja bem controlado e seguro, com doses ajustadas adequadamente para evitar possíveis efeitos adversos. Dessa forma, o honokiol pode se consolidar como uma ferramenta valiosa para a saúde humana, contribuindo significativamente para o tratamento de doenças neurodegenerativas e inflamatórias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, ao Grupo de Estudos em Neuroinflamação e Neurotoxicologia (GENIT/UECE) e ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LabTox-UNIFAC/UFC).

REFERÊNCIAS

- AKTAY, I. *et al.* Cardioprotective role of a magnolol and honokiol complex in the prevention of doxorubicin-mediated cardiotoxicity in adult rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 479, n. 2, p. 337–350, 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s11010-023-04728-w>>. Acesso em: 5 set. 2024.
- CHU, C. *et al.* A Simple and Sensitive Dispersive Micro-Solid-Phase Extraction Coupled with High-Performance Liquid Chromatography for Quantification of Honokiol and Magnolol in Complex Matrices. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, v. 103, n. 5, p. 1406–1411, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jaoac/article/103/5/1406/5818872>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- CHU, Y. *et al.* The natural compounds, Magnolol or Honokiol, promote adipose tissue browning and resist obesity through modulating PPAR α / γ activity. **European Journal of Pharmacology**, v. 969, p. 176438, 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299924001262>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- DAI, S.-Y. *et al.* Honokiol and magnolol: A review of structure-activity relationships of their derivatives. **Phytochemistry**, v. 223, p. 114132, 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942224001699>>. Acesso em: 11 set. 2024.

- HAO, K. *et al.* The role of SIRT3 in mediating the cognitive deficits and neuroinflammatory changes associated with a developmental animal model of schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 130, p. 110914, mar. 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584623002002>>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- ŁATA, E. *et al.* Thin-layer chromatographic quantification of magnolol and honokiol in dietary supplements and selected biological properties of these preparations. **Journal of Chromatography A**, v. 1625, p. 461230, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967320305082>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- LEE, Y.-J. *et al.* Therapeutic applications of compounds in the Magnolia family. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 130, n. 2, p. 157–176, 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725811000349>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- LI, N. *et al.* Neolignans in *Magnolia officinalis* as natural anti-Alzheimer's disease agents: A systematic review. **Ageing Research Reviews**, v. 99, p. 102398, 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163724002162>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- MOHAN, L. Plant-Based Drugs as an Adjuvant to Cancer Chemotherapy. In: AKRAM, Muhammad (Org.). **Alternative Medicine - Update**. [s. l.]: IntechOpen, 2021. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/alternative-medicine-update/plant-based-drugs-as-an-adjuvant-to-cancer-chemotherapy>>. Acesso em: 10 set. 2024.
- RAJENDRAN, P. *et al.* Honokiol inhibits signal transducer and activator of transcription-3 signaling, proliferation, and survival of hepatocellular carcinoma cells via the protein tyrosine phosphatase SHP-1. **Journal of Cellular Physiology**, v. 227, n. 5, p. 2184–2195, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.22954>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- SARRICA, A. *et al.* Safety and Toxicology of Magnolol and Honokiol. **Planta Medica**, v. 84, n. 16, p. 1151–1164, 2018. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0642-1966>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- SHEN, C.-C. *et al.* Phenolic Constituents from the Stem Bark of *Magnolia officinalis*. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 1, p. 168–171, 2009. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np800494e>>. Acesso em: 10 set. 2024.
- SINGH, L.; SINGH, S. Neuroprotective potential of Honokiol in ICV-STZ induced neuroinflammation, A β (1–42) and NF-kB expression in experimental model of rats. **Neuroscience Letters**, v. 799, p. 137090, mar. 2023. <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394023000447>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

- SUN, H. *et al.* A network pharmacology-based method to explore the therapeutic effect of honokiol on diabetes with comorbid depression in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 975, p. 176642, 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299924003303>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- WANG, Y.-B. *et al.* Major clades and a revised classification of *Magnolia* and Magnoliaceae based on whole plastid genome sequences via genome skimming. **Journal of Systematics and Evolution**, v. 58, n. 5, p. 673–695, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jse.12588>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- YAN, Y.-F. *et al.* Bioassay-guided isolation of two antifungal compounds from *Magnolia officinalis*, and the mechanism of action of honokiol. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 170, p. 104705, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048357520302005>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- YANG, X.-Y. *et al.* Banxia-Houpu decoction inhibits iron overload and chronic intermittent hypoxia-induced neuroinflammation in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 318, p. 117078, jan. 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874123009467>>. Acesso em: 23 jul. 2024.
- ZHANG, K. *et al.* Discrimination between raw and ginger juice processed *Magnoliae officinalis* cortex based on HPLC and Heracles NEO ultra-fast gas phase electronic nose. **Phytochemical Analysis**, v. 33, n. 5, p. 722–734, 2022. Disponível em: <<https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pca.3123>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- ZHANG, Q. *et al.* Multiwalled-carbon-nanotubes-based matrix solid-phase dispersion extraction coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of honokiol and magnolol in *Magnoliae* Cortex. **Journal of Separation Science**, v. 37, n. 11, p. 1330–1336, 2014. Disponível em: <<https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jssc.201301046>>. Acesso em: 11 set. 2024.
- ZHOU, Y. *et al.* Honokiol alleviated neurodegeneration by reducing oxidative stress and improving mitochondrial function in mutant SOD1 cellular and mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 13, n. 2, p. 577–597, fev. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383522003331>>. Acesso em: 22 jul. 2024

CAPÍTULO XXVI

OS FUNDAMENTOS DO RESVERATROL: ESTRUTURA, EFEITOS BIOLÓGICOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

THE BASICS OF RESVERATROL: STRUCTURE, BIOLOGICAL EFFECTS, AND THERAPEUTIC PROSPECTS

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-26

Laura Beatriz de Souza Martins¹
Gerllanny Mara de Souza Lopes²
Camila Nogueira dos Santos³
Yury Nascimento Abreu⁴
Matheus Firmino de Morais⁵
Gislei Frota Aragão⁶

¹ Graduanda do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

² Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

³ Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

⁴ Graduando do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de pós-graduação em Ciências Fisiológicas - UECE

⁶ Professor adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O resveratrol é um composto natural com importantes propriedades farmacológicas, extraído de fontes como uva, amendoim e certas plantas. Este bioativo tem sido amplamente estudado por seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. O seu impacto no organismo inclui a proteção cardiovascular, a prevenção de doenças neurodegenerativas e o combate ao cancro, através da modulação de diversas vias metabólicas e de sinalização. A compreensão da sua origem, mecanismos de ação e aplicações terapêuticas destaca o potencial do resveratrol em contribuir significativamente para novas estratégias terapêuticas. O estudo do resveratrol no contexto da fitoterapia e da ciência moderna destaca a importância da exploração de compostos naturais para promover a saúde e prevenir doenças, proporcionando uma visão integrada das suas aplicações benéficas.

Palavras-chave: Resveratrol. Fontes Naturais. Mecanismos de Ação. Propriedades Farmacológicas

ABSTRACT

Resveratrol is a natural compound with important pharmacological properties, extracted from sources such as grapes, peanuts and certain plants. This bioactive has been widely studied for its antioxidant and anti-inflammatory effects. Its impact on the body includes cardiovascular protection, prevention of neurodegenerative diseases and combating cancer, through the modulation of several metabolic and signalling pathways. Understanding its origin, mechanisms of action and therapeutic applications highlights the potential of resveratrol to contribute significantly to new therapeutic strategies. The study of resveratrol in the context of phytotherapy and modern science highlights the importance of exploring natural compounds to promote health and prevent diseases, providing an integrated view of their beneficial applications.

Keywords: Resveratrol. Natural Sources. Mechanisms of Action. Pharmacological Properties



1. INTRODUÇÃO

O resveratrol é um polifenol natural da classe dos estilbenos, com fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_3$. Os estilbenos são compostos caracterizados pela presença de dois anéis de benzeno ligados por uma ponte etílica. Encontrado em plantas tão diversas como uvas, vinho tinto, amendoim e frutas, o resveratrol é produzido como fitoalexina, uma substância que as plantas sintetizam em resposta a estresses ambientais, como infecções fúngicas e exposição aos raios ultravioleta. Na área biomédica, o resveratrol é apreciado por suas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e neuroprotetoras, além de sua capacidade de modificar enzimas e vias celulares associadas ao envelhecimento e à prevenção de doenças crônicas (Burns et al., 2002; Baur e Sinclair, 2006).

O resveratrol existe em duas formas isoméricas: trans e cis, sendo a forma trans a mais estável e biologicamente ativa, predominando na natureza e nos estudos científicos. Sua estrutura molecular é composta por dois anéis benzênicos interligados por uma ponte etílica, com grupos hidroxila posicionados de maneira que potencializam suas propriedades antioxidantes (Gambini et al., 2015). No entanto, o trans-resveratrol pode se converter na forma cis quando exposto à luz UV, o que diminui sua estabilidade e atividade biológica (Timmers et al., 2011). A forma cis é menos ativa e se degrada rapidamente em condições adversas. Essa estrutura química única permite que o resveratrol interfira em várias vias de sinalização celular, sendo especialmente relevante na prevenção de doenças crônicas devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (Gambini et al., 2015; Baur e Sinclair, 2006).

O resveratrol possui características que influenciam seu uso em formulações medicinais. Quanto à solubilidade, o resveratrol é pouco solúvel em água, com nível em torno de 0,03 mg/ml, o que limita sua absorção e biodisponibilidade, o que representa um desafio na formulação de medicamentos à base deste composto. Porém, sua lipofilicidade facilita sua dissolução em solventes orgânicos, como etanol e metanol, sendo solúvel a 50 mg/ml em etanol. Essa característica contribui para sua integração na membrana celular e para o controle de sua distribuição no organismo (PANGENI et al., 2014). O resveratrol também é sensível à luz UV, que pode converter sua estrutura na forma cis, que é menos estável e tem menos atividade biológica (VÁZQUEZ, B. et al., 2022). Além disso, a sua estabilidade é comprometida pelo calor elevado, o que leva à rápida degradação, enquanto temperaturas

mais baixas mantêm a sua estrutura estável. O pH também afeta a estabilidade do resveratrol; prefere ambientes ácidos e neutros e degrada-se rapidamente em condições alcalinas, o que pode reduzir a sua eficácia em formulações de pH elevado (Trela, B. C. e Waterhouse, AL, 1996). Quanto à absorção e metabolismo, o resveratrol é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado e intestino, e convertido na forma glicuronídeo e sulfato, o que reduz sua biodisponibilidade (WENZEL, E. et al., 2005). Embora se distribua bem em tecidos lipofílicos como o cérebro devido à sua lipofilicidade, a baixa solubilidade do resveratrol pode limitar seu efeito terapêutico, a menos que tecnologias avançadas de fabricação, como a nanoencapsulação, sejam utilizadas para aumentar sua biodisponibilidade e eficácia (PANGENI et al., 2014).

O objetivo deste capítulo foi revisar a literatura sobre estudos e experimentos relacionados ao resveratrol, com foco em suas propriedades gerais. Ao explorar as suas características físico-químicas, a história da sua descoberta, a sua classificação e os fatores que influenciam a sua concentração em fontes naturais, fornecer uma base para a compreensão dos efeitos biológicos e farmacológicos deste polifenol.

2. HISTÓRICO E DESCOBERTA

O resveratrol foi isolado pela primeira vez em 1939 pelo químico japonês Michio Takaoka a partir da planta *Polygonum cuspidatum* (TAKAOKA, 1939). Embora a descoberta não tenha criado imediatamente um impacto significativo, lançou as bases para pesquisas futuras sobre as propriedades do resveratrol.

Na década de 1990, a pesquisa sobre o resveratrol começou a ganhar um impulso significativo. Sinclair et al. (2004) mostraram que o resveratrol ativa a sirtuína 1 (SIRT1), uma proteína essencial na regulação da senescência celular e proteção contra o estresse oxidativo. Esta descoberta marcou um avanço significativo na compreensão dos mecanismos pelos quais o resveratrol pode influenciar a saúde e a longevidade (SINCLAIR et al., 2004). Posteriormente, pesquisas revelaram o potencial do resveratrol no combate a doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, graças às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Galiniak et al., 2019).

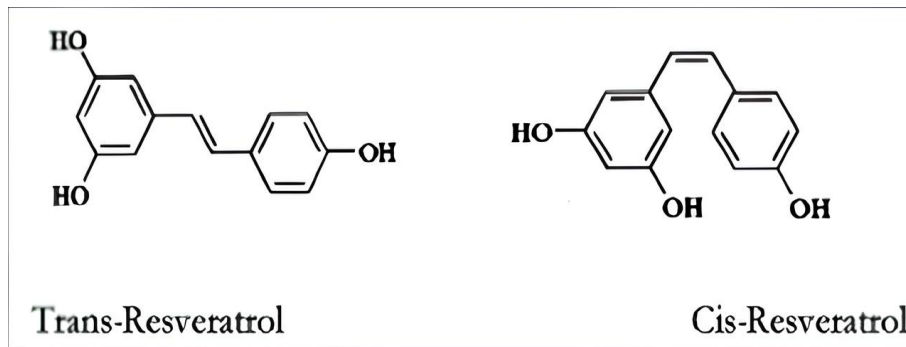
O "Paradoxo Francês", que mostra um menor risco de doenças cardíacas na França, apesar de uma dieta rica em gordura saturada, foi inicialmente atribuído ao consumo de vinho tinto e conseqüentemente do resveratrol. As evidências científicas apoiam a ideia de que o

resveratrol beneficia a saúde cardíaca e a longevidade. Vários estudos têm apoiado estas hipóteses, e tem havido um interesse crescente na mídia e na comunidade científica (Baur e Sinclair, 2006). A popularização do resveratrol levou ao desenvolvimento de suplementos alimentares e formulações farmacêuticas que visam maximizar seus benefícios terapêuticos.

3. CLASSIFICAÇÃO E TIPOS

O resveratrol existe principalmente em duas formas isoméricas: trans e cis. O trans-resveratrol é mais estável em condições ambientais e apresenta maior atividade biológica em estudos in vitro e in vivo. Por outro lado, o cis-resveratrol é menos estável e sua presença em alimentos e suplementos é limitada devido à sua sensibilidade aos raios UV (KEYLOR et al., 2015). O pterostilbeno, semelhante ao resveratrol, difere principalmente na presença de um grupo metoxi em vez de um grupo hidroxila em uma das posições fenólicas. Esta modificação aumenta a biodisponibilidade e estabilidade do pterostilbeno, tornando-o mais eficaz para atividade antioxidante e anti-inflamatória, bem como melhor poder anticancerígeno e neuroprotetor em comparação ao resveratrol (McCormack e McFadden, 2012). O pterostilbeno é encontrado em fontes como amendoim e mirtilo. A polidatina, por outro lado, é um glicosídeo de resveratrol no qual o resveratrol está ligado a uma molécula de glicose. Essa modificação altera suas propriedades químicas e biológicas e confere à polidatina propriedades antioxidantes e antiinflamatórias semelhantes ao resveratrol, mas com melhor solubilidade e estabilidade (Soleas et al., 1997). A polidatina é encontrada em plantas como *Polygonum cuspidatum*, também conhecida como knotweed japonesa. Comparando estes resultados com o resveratrol, o pterostilbeno destaca-se pela sua maior biodisponibilidade e estabilidade, podendo ter maiores efeitos terapêuticos. A polidatina, com sua estrutura glicosídica, tem efeitos semelhantes ao resveratrol, mas é mais estável quimicamente (McCormack e McFadden, 2012; Solias et al., 1997). Esses compostos têm demonstrado grande potencial para aplicações medicinais, e a compreensão de suas diferenças pode ajudar na seleção de suplementos dietéticos e tratamentos à base de resveratrol e seus produtos.

Figura 1: Estrutura química dos isômeros trans-resveratrol e cis-resveratrol



Fonte: Sautter et al. (2005)

4. FONTES NATURAIS DE RESVERATROL

Fontes comuns de resveratrol incluem: Uvas: O resveratrol é encontrado em altas concentrações na casca e nas sementes das uvas, especialmente nas variedades de uvas escuras. A quantidade de resveratrol nas uvas varia de 0,16 a 3,54 mg/g, com cascas de uva secas contendo 24 mg/g (Chen et al., 2013). Vinho tinto: O processo de fermentação do vinho tinto aumenta a concentração de resveratrol. Estudos mostram que vinhos produzidos em regiões mais frias apresentam níveis mais elevados de resveratrol porque o vinho é mais resistente aos estressores ambientais que provocam a produção deste composto. A concentração de resveratrol no vinho tinto varia de 0,1 a 14,3 mg/L, no vinho branco varia de 0 a 1,089 mg/L (Siemann e Creasy, 1992). Amendoim: Uma pequena quantidade de resveratrol é encontrada no amendoim, a concentração depende do método de preparo. O amendoim pode ter concentração de 0,03 a 0,14 mg/g (Chen et al., 2013). Frutas: Mirtilos, amoras e framboesas contêm resveratrol, mas menos que uvas e vinho tinto. A quantidade de resveratrol varia com o tempo e a localização geográfica. O suco de cranberry contém 0,2 mg/L de resveratrol (Burns et al., 2002). Ervas e plantas medicinais: *Polygonum cuspidatum* (knowweed japonês) é uma das principais fontes de resveratrol utilizado na medicina tradicional oriental para tratar inflamações e doenças (Galiniak et al., 2019). Outras fontes: Além de fontes alimentares, o resveratrol também é encontrado em plantas não alimentares, como grama, lírios e casca de pinheiro (Pangeni et al., 2014). Devido à variabilidade do resveratrol nos diferentes alimentos e bebidas, não é possível obter 1 grama de resveratrol apenas através da alimentação, pois a suplementação é mais adequada para atingir esta quantidade (Wall, 2011). Os fatores que afetam a concentração de resveratrol nas plantas são as condições ambientais e os métodos de cultivo e processamento. A seca, a luz solar e as

infecções fúngicas aumentam a produção de resveratrol, pois este composto atua como uma defesa natural contra estes estresses (Burns et al., 2002). Além disso, a agricultura orgânica, que utiliza menos agrotóxicos, aumenta a concentração de resveratrol devido ao maior impacto ambiental. O processamento e armazenamento de alimentos podem afetar a quantidade de resveratrol presente, pois este composto é sensível ao calor e à luz (Vázquez et al., 2022).

5. MECANISMOS DE AÇÃO DO RESVERATROL NO ORGANISMO

O resveratrol é conhecido por suas poderosas propriedades antioxidantes, neutralizando os radicais livres que causam estresse oxidativo e danos celulares. Esta proteção contra danos no DNA e nos lípidos da membrana desempenha um papel importante na prevenção de doenças crônicas como o cancro e as doenças cardíacas (Wenzel e Somoza, 2005). Além das propriedades antioxidantes, o resveratrol também possui propriedades antiinflamatórias significativas. Estas propriedades são particularmente relevantes em condições como a doença de Alzheimer e o transtorno do espectro do autismo (TEA), nas quais a neuroinflamação desempenha um papel importante. Estudos mostram que o resveratrol pode suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias e proporcionar efeitos benéficos nessas condições (Baur e Sinclair, 2006). O resveratrol também atua modificando enzimas e ativando a Sirtuína 1 (SIRT1), enzima relacionada à longevidade celular e à regulação do metabolismo energético. A ativação da SIRT1 ajuda a proteger as células do estresse oxidativo e tem um efeito positivo na saúde metabólica e no envelhecimento (Howitz et al., 2003). Além disso, o resveratrol afeta muitas vias de sinalização, como as vias NF- κ B e AMPK, que estão envolvidas em processos inflamatórios e no crescimento celular. Estas interações ajudam a explicar alguns dos efeitos do resveratrol nos sistemas biológicos, incluindo o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central (Pirola e Frojdo, 2008).

6. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO RESVERATROL

Apesar das propriedades terapêuticas promissoras, o resveratrol enfrenta desafios biológicos e ecológicos significativos, limitando o seu potencial terapêutico. Biodisponibilidade: A biodisponibilidade do resveratrol é um dos maiores desafios para uso médico. Após a ingestão, o resveratrol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas apenas uma pequena quantidade chega ao sangue na sua forma ativa. Isto se deve a uma

série de fatores, incluindo a velocidade e a eliminação do composto. Estudos mostram que a biodisponibilidade oral do resveratrol é muito baixa, sendo menos de 1% do composto encontrado no sangue após administração oral. Isto se deve à rápida absorção e metabolismo do resveratrol no intestino e no fígado, o que resulta na diminuição de sua concentração na circulação sistêmica (Wall, 2011). Portanto, diversas estratégias têm sido exploradas para melhorar sua absorção e eficácia terapêutica. **Metabolismo:** O resveratrol é metabolizado principalmente no fígado e intestino, onde é combinado com ácido glicurônico ou sulfato. Esta alteração leva à formação de conjugados menos bioativos em comparação com o resveratrol não modificado. Para superar esta limitação, vários métodos foram investigados para melhorar a biodisponibilidade do resveratrol. Formulações farmacêuticas como nanopartículas, lipossomas e o uso de dimetilsulfóxido (DMSO) têm sido estudadas para aumentar a estabilidade e absorção do resveratrol no organismo. Além disso, a combinação do resveratrol com outros agentes, como o sistema de entrega baseado em emulsão (TWIN), tem demonstrado capacidade de melhorar a biodisponibilidade e o efeito terapêutico deste composto (Pangeni et al., 2014). **Meia-vida:** A meia-vida do resveratrol no organismo é curta, indicando que este composto é rapidamente metabolizado e eliminado. Estudos mostram que a meia-vida plasmática do resveratrol é de aproximadamente 1 a 2 horas, sugerindo a necessidade de doses repetidas para manter os níveis sanguíneos terapêuticos. Esta situação pode reduzir a eficácia do resveratrol em tratamentos de longo prazo, sendo necessárias estratégias para prolongar a duração do efeito (Wall, 2011). Em resumo, a baixa biodisponibilidade e a meia-vida curta do resveratrol representam um desafio para o uso médico. No entanto, os avanços nas tecnologias de produção farmacêutica melhoraram a potência e a entrega do resveratrol e aumentaram o seu potencial de cura.

7. CONCLUSÃO

O resveratrol, com sua estrutura química única e propriedades biológicas notáveis, destaca-se como um composto promissor no campo da farmacologia e terapias avançadas. A sua lipofilicidade confere-lhe considerável solubilidade em solventes orgânicos, facilitando a sua distribuição através das membranas celulares e permitindo uma ampla gama de efeitos biológicos. No entanto, a sua baixa solubilidade em água e a sensibilidade a fatores ambientais, como a luz UV e o calor, colocam desafios à sua eficácia terapêutica e durabilidade. Do ponto de vista biológico, o resveratrol apresenta um perfil multifacetado,

com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e potencialmente neuroprotetoras. Estas características sugerem que pode desempenhar um papel importante no tratamento de doenças crônicas e degenerativas, tais como doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. No entanto, o seu rápido metabolismo no fígado e intestino e a sua degradação em pH alcalino limitam a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Para superar essas limitações e aumentar o potencial terapêutico do resveratrol, é essencial avançar no desenvolvimento de novas formulações e tecnologias, como a nanoencapsulação, que possam melhorar sua solubilidade e estabilidade. Além disso, uma compreensão mais profunda das suas interações biológicas e farmacocinéticas é essencial para otimizar as suas aplicações clínicas e garantir a segurança e eficácia da sua utilização. Com o avanço das pesquisas e inovações tecnológicas, o resveratrol pode se consolidar como um valioso agente terapêutico, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento de diversos problemas de saúde, desde doenças cardiovasculares até distúrbios neurodegenerativos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo apoio essencial ao nosso trabalho. Agradecem igualmente a todos do Laboratório de Exames Laboratoriais e Toxicológicos do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM/UFC).

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, Jhankar D.; GHASKADBI, Saroj S. Protective effect of Pterostilbene against free radical mediated oxidative damage. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 1, p. 238, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-238>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- AMRI, A.; CHAUMEIL, J.C.; SFAR, S.; *et al.* Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? **Journal of Controlled Release**, v. 158, n. 2, p. 182–193, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365911009357>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- BAUR, Joseph A.; PEARSON, Kevin J.; PRICE, Nathan L.; *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. **Nature**, v. 444, n. 7117, p. 337–342, 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature05354>>. Acesso em: 12 set. 2024.

- BAUR, Joseph A.; SINCLAIR, David A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 6, p. 493–506, 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd2060>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- BURNS, Jennifer; YOKOTA, Takao; ASHIHARA, Hiroshi; *et al.* Plant Foods and Herbal Sources of Resveratrol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 3337–3340, 2002. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf0112973>>. Acesso em: 12 set. 2024. VEJIC, J. M.; DJEKIC, S. V.; PETROVIC, A. V.; *et al.* Determination of trans- and cis-Resveratrol in Serbian Commercial Wines. **Journal of Chromatographic Science**, v. 48, n. 3, p. 229–234, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/chromsci/article-lookup/doi/10.1093/chromsci/48.3.229>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- GALINIAK, Sabina; AEBISHER, David; BARTUSIK-AEBISHER, Dorota. Health benefits of resveratrol administration. **Acta Biochimica Polonica**, 2019. Disponível em: <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.18388/abp.2018_2749/pdf>. Acesso em: 12 set. 2024.
- GAMBINI, Juan; LÓPEZ-GRUESO, Raúl; OLASO-GONZÁLEZ, Gloria; *et al.* Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 48, n. 2, p. 79–88, 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X12001023>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- HERTOG, M.G.L; FESKENS, E.J.M; KROMHOUT, D; *et al.* Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. **The Lancet**, v. 342, n. 8878, p. 1007–1011, 1993. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369392876U>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- HOWITZ, Konrad T.; BITTERMAN, Kevin J.; COHEN, Haim Y.; *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 191–196, 2003. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature01960>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- KEYLOR, Mitchell H.; MATSUURA, Bryan S.; STEPHENSON, Corey R. J. Chemistry and Biology of Resveratrol-Derived Natural Products. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 17, p. 8976–9027, 2015. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr500689b>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- MCCORMACK, Denise; MCFADDEN, David. Pterostilbene and Cancer: Current Review. **Journal of Surgical Research**, v. 173, n. 2, p. e53–e61, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022480411008158>>. Acesso em: 12 set. 2024.
- PANGENI, Rudra; SAHNI, Jasjeet K; ALI, Javed; *et al.* Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 8, p. 1285–1298, 2014. Disponível em:

<<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2014.919253>>. Acesso em: 12 set. 2024.

PIROLA, Luciano; FRÖJDÖ, Sara. Resveratrol: One molecule, many targets. **IUBMB Life**, v. 60, n. 5, p. 323–332, 2008. Disponível em: <<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.47>>. Acesso em: 12 set. 2024.

SAUTTER, Cláudia K.; DENARDIN, Sandra; ALVES, Audrei O.; *et al.* Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Food Science and Technology**, v. 25, p. 437–442, 2005. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/cta/a/JkGGyNbmzmzMRhkNzfMMSMyx/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 12 set. 2024.

SIEMANN, E. H.; CREASY, L. L. Concentration of the Phytoalexin Resveratrol in Wine. **American Journal of Enology and Viticulture**, v. 43, n. 1, p. 49–52, 1992. Disponível em: <<http://www.ajevonline.org/lookup/doi/10.5344/ajev.1992.43.1.49>>. Acesso em: 12 set. 2024.

TIMMERS, Silvie; KONINGS, Ellen; BILET, Lena; *et al.* Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. **Cell Metabolism**, v. 14, n. 5, p. 612–622, 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155041311100386X>>. Acesso em: 12 set. 2024.

VÁZQUEZ, Blanca E. Rodríguez; RODRÍGUEZ-BEAS, Cesar; IÑIGUEZ-PALOMARES, Ramón Alfonso; *et al.* Spectroscopic analysis and nuclear magnetic resonance for silver nanoparticles synthesized with trans-resveratrol and cis-resveratrol. **Colloid and Polymer Science**, v. 300, n. 5, p. 465–475, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00396-022-04957-3>>. Acesso em: 12 set. 2024.

WALLE, Thomas. Bioavailability of resveratrol. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 9–15, 2011. Disponível em: <<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x>>. Acesso em: 12 set. 2024.

WENZEL, Elisabeth; SOMOZA, Veronika. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. **Molecular Nutrition e Food Research**, v. 49, n. 5, p. 472–481, 2005. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200500010>>. Acesso em: 12 set. 2024.

Determination of resveratrol in peanut by high performance liquid chromatography spectrometry using on-line solid phase extraction. **CHINESE JOURNAL OF OIL CROP SCIENCES**, v. 35, n. 6, p. 712, 2013. Disponível em: <<http://www.jouroilcrops.cn/EN/10.7505/j.issn.1007-9084.2013.06.015>>. Acesso em: 12 set. 2024.

CAPÍTULO XXVII

O PAPEL DO RESVERATROL NO TRANSTORNO DEPRESSIVO

THE ROLE OF RESVERATROL IN DEPRESSIVE DISORDER

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-27

Gerllanny Mara de Souza Lopes¹

Laura Beatriz de Souza Martins²

Camila Nogueira dos Santos³

Yury Nascimento Abreu⁴

Matheus Firmino de morais⁵

Gislei Frota Aragão⁶

¹ Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

² Graduanda do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

⁴ Graduanda do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁵ Mestrando em Ciências Fisiológicas. Programa de pós-graduação em Ciências Fisiológicas - UECE

⁶ Professor adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O capítulo revisa estudos que investigam o papel do resveratrol no tratamento da depressão, destacando seus efeitos neuroprotetores e sua capacidade de modular mecanismos neurobiológicos. A depressão, caracterizada por desregulação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina, também envolve processos inflamatórios e estresse oxidativo, que afetam a neurogênese e a plasticidade cerebral. O resveratrol, um polifenol presente em uvas e outras frutas, tem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras, o que o torna uma opção promissora para melhorar os sintomas comportamentais da depressão, como ansiedade e estresse crônico. Estudos pré-clínicos, conduzidos principalmente em modelos animais, mostram que o resveratrol pode aumentar os níveis de neurotransmissores como dopamina e serotonina, além de reduzir a inflamação cerebral e modular a expressão de fatores neurotróficos como o BDNF e o NT3, responsáveis pela sobrevivência e crescimento neuronal. Esta revisão utilizou artigos publicados entre 2019 e 2024, selecionados a partir de bases de dados como PubMed e Web of Science, aplicando a estratégia de busca "Resveratrol AND Depressão". Os resultados mostram que o resveratrol pode ser uma abordagem terapêutica adjuvante importante para o manejo da depressão,

contribuindo para a recuperação neuronal e melhora dos sintomas comportamentais. Porém, embora os resultados sejam promissores, destaca-se a necessidade de mais estudos clínicos para estabelecer a dose ideal, segurança e eficácia do resveratrol no tratamento da depressão em humanos.

Palavras-chave: Resveratrol. Depressão. Transtorno depressivo.

ABSTRACT

The chapter reviews studies investigating the role of resveratrol in the treatment of depression, highlighting its neuroprotective effects and its ability to modulate neurobiological mechanisms. Depression, characterized by dysregulation of neurotransmitters such as serotonin, dopamine and norepinephrine, also involves inflammatory processes and oxidative stress, which affect neurogenesis and brain plasticity. Resveratrol, a polyphenol present in grapes and other fruits, has anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective properties, which makes it a promising option for improving behavioral symptoms of depression, such as anxiety and chronic stress. Preclinical studies, conducted mainly in animal models, show that resveratrol can increase the levels of neurotransmitters such as dopamine and serotonin, in addition to reducing brain inflammation and

modulating the expression of neurotrophic factors such as BDNF and NT3, responsible for neuronal survival and growth. This review used articles published between 2019 and 2024, selected from databases such as PubMed and Web of Science, applying the search strategy "Resveratrol AND Depression". The results show that resveratrol may be an important adjuvant therapeutic approach for the management of depression, contributing to

neuronal recovery and improvement of behavioral symptoms. However, although the results are promising, it is necessary to highlight the need for further clinical studies to establish the ideal dose, safety and efficacy of resveratrol in the treatment of depression in humans.

Keywords: Resveratrol. Depressive Disorder. Depression.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental caracterizado por sensação persistente de tristeza, perda de interesse em atividades que antes eram gratificantes. Esse transtorno também está associado a alterações em vários sistemas neurobiológicos como: disfunção de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina que afetam a comunicação entre os neurônios. Além disso, a depressão envolve processos inflamatórios, estresse oxidativo e alterações nos fatores neurotróficos que impactam a neurogênese e a plasticidade cerebral (OMS, 2024; KRISHNAN; NESTLER, 2008).

Resveratrol (3,5,4'-trans-trihidroxiestilbeno) é uma fitoalexina polifenólica pertencente à família do estilbeno polifenol encontrado na casca e sementes das uvas, mas também pode ser encontrado em vinhos, frutas vermelhas e amendoins, ele tem muitas funções contra a glicação, inflamação, estresse oxidativo, neurodegeneração e envelhecimento. É um composto natural produzido por mais de 70 espécies de plantas (GALINIAK *et al.*, 2019; SHRIKANTA, 2013).

Este polifenol demonstrou possuir efeitos neuroprotetores, prevenindo danos secundários após Acidente Vascular Cerebral e lesão aguda do Sistema Nervoso Central (SNC) melhorando também a função neurológica, diminuindo o dano neural e apoptose neural. Foi observado também que compostos ricos em resveratrol podem melhorar o mecanismo de defesa antioxidante (CONG *et al.*, 2021; HOU *et al.*, 2018).

O resveratrol está disponível em duas formas isoméricas: Trans-Resveratrol (TR) e Cis-Resveratrol (RES). O TR é responsável por vários efeitos farmacológicos dentre eles, neuroproteção, neuroinflamação e ação anti-inflamatória (RICCIO *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo de revisão é explorar evidências científicas sobre o papel do resveratrol no tratamento de depressão, destacando seus mecanismos de ação, dosagem e efeitos terapêuticos para discutir o potencial clínico dessa substância como adjuvante no manejo dessas condições.

2. METODOLOGIA

2.1. ESTRATEGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Nesta revisão integrativa foram usados os descritores "Depression" e "Resveratrol" foram selecionados de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) e aplicados nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Web of Science (acessado pelo Portal Periódicos da CAPES), utilizando duas estratégias de busca: "Resveratrol AND Depressão" e "Resveratrol AND Transtorno Depressivo". Foram selecionados artigos publicados na língua inglesa, no período compreendido entre 2019 a 2024.

2.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS

A ferramenta PICO foi empregada para elaborar a pergunta central da pesquisa e otimizar a busca por dados. A questão PICO foi formulada conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1: Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Animais com sintomas depressivos induzidos ou geneticamente modificados e verificados através de testes comportamentais.
Intervenção	Tratamento precoce com qualquer dosagem de Resveratrol via oral ou intraperitoneal.
Controle	Intervenções de controle sem o tratamento com Resveratrol e/ou sem a indução para o comportamento depressivo.
Desfecho	Melhora dos sintomas comportamentais decorrentes dos sintomas depressivos nos animais tratados com resveratrol.
Tipo de estudo	Estudos experimentais randomizados e cegos.

Fonte: Autoria própria.

2.3. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Foram escolhidos artigos que seguiram os critérios estabelecidos pela pergunta PICO, sem restrições quanto à idade dos animais ou ao período de tratamento. Também foram considerados estudos que utilizaram qualquer dose de Resveratrol, independentemente da via de administração.

2.4. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os artigos que não apresentavam depressão como foco principal ou que não eram estudos pré-clínicos com doses controladas. Além disso, revisões, teses, dissertações e publicações anteriores a 2019 também foram descartadas da revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A depressão é doença psiquiátrica causada por diversos fatores que envolvem alterações neurobiológicas, psicológicas e sociais. Fisiologicamente a depressão está associada a disfunções nos neurotransmissores, alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), neuroinflamação, mudanças neuropáticas e estresse crônico (LAFER; VALLADA FILHO, 1999; MILLER; RAISON, 2015).

No que se refere o uso do resveratrol e depressão, o trabalho de Wang *et al.* (2016) fizeram uma indução de comportamentos semelhantes a depressão através de Estresse de Contenção Crônico em ratos Wistar machos, em seguida foi administrado 80mg/kg de resveratrol durante 3 semanas. Os resultados mostram que os animais tratados com resveratrol obtiveram efeitos semelhantes aos ratos tratados com antidepressivos convencionais. Além disso, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína essencial para sobrevivência e o crescimento de neurônios. Adicionalmente, foi constatada uma redução da Cinase Regulada por sinal Extracelular Fosforilada (pERK), uma proteína envolvida na regulação da sobrevivência, proliferação e diferenciação celular, principalmente no hipocampo e no córtex pré-frontal (PFC).

No trabalho de Gu, Chu e Han (2019) os camundongos foram induzidos a depressão pelo isolamento social combinado com estresse crônico imprevisível. Foi administrado resveratrol de 10, 20, 30 mg/kg aplicados por 21 dias via intraperitoneal. Os resultados mostraram que o resveratrol demonstrou efetividade nos testes comportamentais (nado forçado e suspensão de calda) com resultados significativos ($P < 0,5$). Foi evidenciado também aumento nos níveis de dopamina (DA) e serotonina (5-HT) no córtex pré-frontal. Contudo, foi visto que resveratrol pode aumentar significativamente os níveis dos neurotransmissores DA e 5-HT no córtex pré-frontal e aumentar a expressão do NPY no cérebro, o que pode desempenhar um papel antagônico em depressão.

Os resultados de Wei *et al.* (2023) também corroboraram para os resultados promissores da suplementação de resveratrol, os níveis de interleucina (IL)-1 beta, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa) no hipocampo foram diminuídos, ou seja, o resveratrol tende a melhorar a inflamação, ansiedade e depressão.

Durante as buscas e leitura dos artigos desta revisão, foi percebido que o tema “resveratrol e depressão” tem uma base consolidada de estudos publicados. Com isso, os resultados encontrados são relevantes e possui foram encontrados resultados significativos (NGUYEN, 2022; WANG *et al.*, 2016; YE *et al.*, 2023). A Tabela 1 ilustra alguns desses trabalhos, destacando as principais pesquisas realizadas com o uso de Resveratrol.

Autor	Animal/ espécie	Dose e tempo do tratamento	Testes comportamentais	Principais resultados
Hurley <i>et al.</i> (2014)	ratos Wistar machos	10 e 40 mg/kg, ip) por 7 dias	Campo aberto, nado forçado e usando o teste de preferência a sacarose	Indicam efeito antidepressivo do resveratrol possivelmente por meio da ativação do BDNF hipocampal
Gu, Chu e Han (2019)	Camundongo C57BL/6	10, 20 e 30 mg/kg, por 21 dias	Nado forçado, suspensão de cauda e o teste de preferência a sacarose	Resveratrol desempenha um papel antagonico na depressão.
Wei <i>et al.</i> (2023)	camundongos C57BL/6 machos e fêmeas	40 mg/kg por 4 semanas	Campo aberto, labirinto em cruz elevado, natação forçada e suspensão da cauda	O resveratrol pode melhorar a inflamação e os comportamentos de ansiedade e depressão
Gacar <i>et al.</i> (2023)	Camundongos	20 mg/kg/dia, ip, durante 12 semanas	Teste de natação forçada	O tratamento com Resveratrol melhorou o comportamento depressivo, e reverteu a inflamação induzida pelo estresse.
Sahin <i>et al.</i> (2018)	Ratos albinos Wistar machos	20 mg/kg por 4 semanas	Suspensão da cauda, nado forçada, labirinto em cruz elevado e atividade locomotora.	Pode ser capaz de tratar ansiedade comórbida e comportamentos depressivos
Ye <i>et al.</i> (2023)	Os camundongos fêmeas C57BL/6	18 mg/kg/dia por 21 dias	Campo aberto, natação forçada e suspensão da cauda.	O resveratrol melhorou o comportamento pós-parto do tipo depressivo
Bin-Jaliah <i>et al.</i> (2021)	ratos machos Wistar	40mg/kg por gavagem	Natação Forçada, ingestão de sacarose.	Melhora comportamentos do tipo depressivo através do aumento de BDNF e NT3, melhorando o estresse oxidativo

Autor	Animal/ espécie	Dose e tempo do tratamento	Testes comportamentais	Principais resultados
Fahim <i>et al.</i> (2019)	Ratos Wistar machos	80mg/kg	Ingestão de sacarose.	Resveratrol exerce efeitos protetores em ratos que são mediados pela supressão do estresse oxidativo, inflamação e apoptose

Fonte: Autoria própria. Legenda: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Neurotrofina-3 (NT3)

Os resultados obtidos a partir dos estudos revisados destacam que o Resveratrol pode ser um agente eficaz na melhora dos sintomas comportamentais associados à depressão, incluindo aspectos relacionados parâmetros comportamentais e estresse oxidativo, inflamação, apoptose celular e também melhoram parâmetros como o BDNF que é uma proteína que apoia a sobrevivência dos neurônios e crescimento de novos e sinapses.

Os níveis de Neurotrofina-3 (NT3) também são melhorados com o uso do resveratrol, essa proteína promove a sobrevivência e o desenvolvimentos de neurônios, sensoriais e motores.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resveratrol apresenta-se com uma boa perspectiva terapêutica no tratamento da depressão, com estudos apontando sua capacidade de modular mecanismos neurobiológicos que estão envolvidos nos mecanismos patogênicos como a neuro inflamação, o estresse oxidativo, e a disfunção sináptica. O resveratrol também pode atuar na regulação de fatores neurotróficos como BDNF, que desempenham papel crucial na plasticidade cerebral e na recuperação de circuitos neuronais que são afetados pelo estresse crônico e depressão. Embora os resultados sejam encorajadores, estudos clínicos são necessários para consolidar sua eficácia, dose ideal e segurança.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro e institucional a este projeto.

REFERÊNCIAS

BIN-JALIAH, Ismaeel *et al.* Effect of Resveratrol on Neurotrophic Factors and Depression-Like Behavior in a Rat Model of Male Hypogonadism. **International Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 38-47, 15 jan. 2021. Science Alert. <http://dx.doi.org/10.3923/ijp.2021.38.47>.

- CONG, Lin *et al.* Resveratrol attenuates manganese-induced oxidative stress and neuroinflammation through SIRT1 signaling in mice. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 153, p. 112283, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2021.112283>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691521003161?via%3Dihub>. Acesso em: 10 set. 2024.
- FAHIM, Atef Tadros; EL-FATTAH, Amal Ahmed Abd; SADIK, Nermin Abdel Hamid; ALI, Bassam Mohamed. Resveratrol and dimethyl fumarate ameliorate testicular dysfunction caused by chronic unpredictable mild stress-induced depression in rats. **Archives Of Biochemistry And Biophysics**, [S.L.], v. 665, n. 1, p. 152-165, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2019.03.009>.
- GACAR, Gülçin *et al.* Resveratrol improves vascular endothelial dysfunction in the unpredictable chronic mild stress model of depression in rats by reducing inflammation. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 438, n. 1, p. 114186, fev. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114186>.
- GU, Zheng; CHU, Liujie; HAN, Yaqiong. Therapeutic effect of resveratrol on mice with depression. **Experimental And Therapeutic Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 3061-3064, 26 fev. 2019. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.7311>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7311>. Acesso em: 10 set. 2024.
- HOU, Yongying *et al.* Resveratrol provides neuroprotection by regulating the JAK2/STAT3/PI3K/AKT/mTOR pathway after stroke in rats. **Genes & Diseases**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 245-255, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2018.06.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304218300278>. Acesso em: 03 jan. 2023.
- HURLEY, Laura L. *et al.* Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 268, p. 1-7, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.052>.
- KRISHNAN, Vaishnav; NESTLER, Eric J.. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, [S.L.], v. 455, n. 7215, p. 894-902, out. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07455>.
- LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 12-17, maio 1999. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44461999000500004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/7YBWGD6DjdkRJcyCPZz43dr>. Acesso em: 8 set. 2024.
- MILLER, Andrew H.; RAISON, Charles L.. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 22-34, 29 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2015.5>.

- NGUYEN, Hai Duc. Resveratrol, Endocrine Disrupting Chemicals, Neurodegenerative Diseases and Depression: genes, transcription factors, micrnas, and sponges involved. **Neurochemical Research**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 604-624, 16 out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-022-03787-7>.
- OPAS/OMS Brasil. Folha informativa: Transtorno do espectro autista. BRASIL: 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?Itemid=1098>. Acesso em: 09 de setembro de 2024.
- Referência: Organização Mundial da Saúde (OMS). Depressão. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: setembro de 2024.
- RICCIO, Bruno Vincenzo Fiod *et al.* Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Trans-Resveratrol: a review. **Critical Reviews In Analytical Chemistry**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 339-358, 29 jul. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408347.2019.1637242>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408347.2019.1637242?journalCode=batc20>. Acesso em: 04 jan. 2023.
- SAHIN, Tugce Demirtas *et al.* Anxiolytic-like and antidepressant-like effects of resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. **Archives Of Neuropsychiatry**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-11, 2018. Turk Noropsikiyatri Dernegi. <http://dx.doi.org/10.29399/npa.23176>.
- SHRIKANTA, Akshatha *et al.* Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. **Journal Of Food Science And Technology**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 383-390, 4 maio 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13197-013-0993-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593373/>. Acesso em: 10 set. 2024.
- WANG, Xueer *et al.* Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of bdnf level, erk phosphorylation and expression of bcl-2 and bax in rats. **Brain Research Bulletin**, [S.L.], v. 125, p. 134-143, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.06.014>.
- WEI, Ru-Meng *et al.* Resveratrol ameliorates maternal separation-induced anxiety- and depression-like behaviors and reduces Sirt1-NF-kB signaling-mediated neuroinflammation. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, [S.L.], v. 17, p. 1-11, 18 maio 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1172091>.
- YE, Shan *et al.* Resveratrol alleviates postpartum depression-like behavior by activating autophagy via SIRT1 and inhibiting AKT/mTOR pathway. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 438, p. 114208, fev. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114208>.

CAPÍTULO XXVIII

MORINGA OLEIFERA LAM: UMA ABORDAGEM NARRATIVA SOBRE O COMPOSTO HETEROSÍDEO MONOACETILADO 4-(4'-O-ACETIL-A-LRAMNOPIRANOSILOXI) BENZIL ISOTIOCIANATO (MFLC-1) ISOLADO DO ÓLEO E OS SEUS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO ANTICÂNCER

MORINGA OLEIFERA LAM: A NARRATIVE APPROACH TO THE HETEROSIDE MONOACETYLATED COMPOUND 4-(4'-O-ACETYL-A-L-RHAMNOPYRANOSYLOXY) BENZYL ISOTHIOCYANATE (MFLC-1) ISOLATED FROM OIL AND ITS POSSIBLE ANTICANCER MECHANISMS OF ACTION

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-28

Sofphia Martins da Silva ¹
Isabelle Silvestre Paiva da Silva ²
Camila Rodrigues Pereira ³
Gusttavo Yuri Martins ⁴
Carlos Roberto Kosky Paier ⁵
Felipe Augusto Rocha Rodrigues ⁶

¹ Doutoranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará – UFC

² Graduada em Enfermagem. Centro Universitário da Grande Fortaleza – UniGrande

³ Mestranda em Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁴ Mestrando em Farmacologia. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

⁵ Professor Adjunto do Departamento de Farmacologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁶ Professor do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará – IFCE

RESUMO

A *Moringa oleifera* LAM é encontrada no Brasil, principalmente na região Nordeste, sendo conhecida por ser fonte de compostos bioativos. A presente revisão bibliográfica narrativa teve como objetivo abordar o potencial de todas as estruturas de *Moringa oleifera* LAM, destacando os possíveis mecanismos de ação anticâncer do composto heterosídeo monoacetilado 4-(4'-O-acetil- α -Lramnopiranosiloxi) benzil isotiocianato (MFLC-1) isolado do óleo. Após a análise qualitativa de literatura, foi possível ressaltar o perfil fitoquímico dos extratos dessa espécie. A ação biológica dos seus metabólitos secundários são constados no efeito citotóxico e genotóxico em células tumorais. Especificamente, o composto MFLC-1, demonstrou

efeito antiproliferativo, levando as células tratadas à morte celular; e reduziu o crescimento tumoral com moderada toxicidade sistêmica. Todavia, ressalta-se que o perfil bioquímico dos compostos isolados do óleo das flores dessa espécie, devem ser investigados sob o efeito da sazonalidade, condições e locais de origem e o seu impacto em diferentes linhagens celulares. Após elucidações futuras, vislumbra-se a inserção dos produtos naturais oriundos dessa espécie, uma vez que a prospecção da bioatividade de seus compostos sejam concretizados cada vez mais nas mais diversas áreas, tanto no Brasil quanto no mundo.

Palavras-chave: *Moringa oleifera* LAM. Produtos naturais. Compostos bioativos. Química medicinal.



ABSTRACT

Moringa oleifera LAM is found in Brazil, primarily in the Northeast region, and is known as a source of bioactive compounds. The present narrative literature review aimed to address the potential of all structures of *Moringa oleifera* LAM, highlighting the possible anticancer mechanisms of the monoacetylated heteroside compound 4-(4'-O-acetyl- α -L-rhamnopyranosyloxy) benzyl isothiocyanate (MFLC-1) isolated from the oil. After a qualitative literature analysis, the phytochemical profile of the extracts from this species was emphasized. The biological activity of its secondary metabolites is evidenced by their cytotoxic and genotoxic effects on tumor cells. Specifically, the

MFLC-1 compound demonstrated antiproliferative effects, leading treated cells to cell death and reducing tumor growth with moderate systemic toxicity. However, it is noteworthy that the biochemical profile of the compounds isolated from the flower oil of this species should be investigated under the influence of seasonality, conditions, and places of origin, as well as their impact on different cell lines. With future elucidations, the integration of natural products derived from this species is envisioned, as the bioactivity prospecting of its compounds becomes increasingly established in various fields, both in Brazil and worldwide.

Keywords: *Moringa oleifera* LAM. Natural products. Bioactive compounds. Medicinal chemistry.

1. INTRODUÇÃO

A família Moringaceae é conhecida pelas espécies do grupo apresentarem grande potencial fitoquímico e por vislumbrar o desenvolvimento de produtos naturais. Esse grupo está amplamente distribuído na região peninsular do Sul da Ásia e, no Brasil, destaca-se na região Nordeste. Especificamente, o gênero *Moringa*, único representante da família, possui quatorze espécies distribuídas mundialmente, dentre os quais destaca-se a *Moringa oleifera* LAM como a mais conhecida (Faria, 1991). Trata-se de uma espécie de cultivo fácil, acessível, com desenvolvimento florístico perene, arbórea e com elevada capacidade adaptativa às condições climáticas e solos áridos (Gualberto *et al.*, 2014).

O adjetivo *oleifera* do gênero é utilizado para caracterizar as plantas que produzem óleo (Anunciação *et al.*, 2020). Além disso, a presença de compostos fenólicos (ácidos gálicos, clorogênico, elágico, ferúlico, flavonoides e, entre outros) em todas as partes da planta (folhas, sementes e frutos), destacam o seu grande potencial como fonte de diversos compostos bioativos. As aplicações mediante o aproveitamento fitoquímico são diversas; desde a atividade antioxidante *in vitro* dos óleos, extratos e sementes para purificação de efluentes e radiação solar, rejeitos do óleo como fonte energética para a produção de ferro até a bioatividade carcinogênica do composto MFLC1 (Amaral *et al.*, 2022). Entretanto, sabe-se que fatores biológicos no ciclo dessa espécie, a citar a idade da planta, local de produção, país de origem, antecedentes genéticos, manejo (método e condições de cultivo/produção) e solvente de extração, influenciam na composição química; logo, na bioatividade dos componentes isolados (Nobossé *et al.*, 2018).

Diante do amplo cultivo da espécie, se faz necessário ressaltar as suas inúmeras potencialidades, especificamente, evidenciar o perfil de compostos isolados desse gênero para fins farmacológicos. Sabe-se que o flavanoide MFLC-1 apresenta-se tóxico em linhagens carcinogênicas e saudáveis. Dessa forma, a presente revisão bibliográfica narrativa tem como objetivo abordar o potencial de todas as estruturas de *Moringa oleífera* LAM, destacando os possíveis mecanismos de ação anticâncer dos compostos isolados.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, contemplando uma análise qualitativa da literatura a respeito do assunto em questão: “o potencial dos compostos isolados da *Moringa oleífera* LAM”, sendo o único critério de inclusão na seleção.

A busca dos artigos científicos utilizou como suporte de pesquisa os buscadores acadêmicos (Google Acadêmico e ScienceDirect) e como bases de dados MEDLINE e os diretórios de revistas, PubMed Central. Foram usados os descritores: *Moringa oleífera*, compostos isolados, atividade citotóxica, também traduzidos para o idioma inglês. O trabalho foi organizado enfatizando todo o potencial da espécie com o uso de todas as estruturas da planta, ressaltando a atividade citotóxica e genotóxica do composto MFLC-1.

A coleta de dados foi realizada após as buscas dos artigos relacionados a pesquisa sobre a espécie. Foram encontrados mais de 100 artigos e excluídos 25 artigos, pois, todos foram avaliados quanto ao título, resumo e adequação a temática. Todos os 75 artigos dentro do critério de inclusão foram avaliados na íntegra. Após isto, os estudos foram descritos para o resultado e discussão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CARACTERÍSTICAS, PROPRIEDADES E POTENCIALIDADES DA MORINGA OLEÍFERA LAM

Moringa oleífera LAM (sinônimo *Moringa pterygosperma* Gaertner) é uma árvore nativa do subcontinente indiano, na região do Sul da Ásia (Figura 1). Pertencente à família das Moringaceae, foi muito utilizada pelos povos mesopotâmicos. A árvore popularmente conhecida como “resedá”, “árvore de rábano”, “árvore baqueta”, “lírio-branco”, “Quina de diabo” e muitos outros, cresce rapidamente mesmo em solos pobres, possui sementes com dispersão anemocórica, produz frutos secos em forma triangular, possui folhas caducas bi-tri-composta ou pinada, em esquema triangular de 20-30 cm de comprimento. As flores são

brancas, perfumadas e são oblíquas monoassimétricas e papilonoídeas (a pétala mediana é adaxial) contendo cinco estames. O fruto mede cerca 15-45 cm de comprimento e é chamado de “*drumsticks*,” possuindo 3 válvulas para liberar as sementes. A casca da semente é marrom semipermeável e tem três asas brancas que correm para cima e para baixo. Todas as partes da MO são comestíveis, mas as raízes, que são utilizadas como condimento, contém o alcalóide espiroquina, que causa potente paralisação nos nervos (Ferreira, 2008).

Figura 1: *Moringa oleífera* LAM



Fonte: www.mdpi.com/2311-7524/7/10/409

Atualmente, MO é largamente cultivada e, tornou-se naturalizada em muitas localidades nos trópicos (Ferreira, 2008). Trata-se de uma árvore que possui madeiras coníferas perenes e de baixa qualidade, mas, que durante séculos foi defendida para usos industriais e medicinais. Ela já é um importante cultivo na Índia, na Etiópia, nas Filipinas e no Sudão, e está sendo cultivada no Oeste, Leste e Sul da África, Caribe, Flórida e nas ilhas do Pacífico. No Brasil, a MO é conhecida no Maranhão desde 1950. Hoje, a cultura da MO vem sendo difundida em todo o semiárido nordestino, devido a sua utilização no tratamento de água (Moura *et al.*, 2015).

Boa parte dos constituintes bioativos da MO já foram identificados, como a lectina hidrossolúvel (sementes), a qual apresenta efeitos inibitórios sobre o crescimento, sobrevivência e permeabilidade celular de múltiplas espécies de bactérias patológicas (Ruckmani et al., 1998). Nas raízes e nas cascas, encontra-se antibiótico ativo (pterigospermina) e a presença de aglicona de desoxi-niazimicina que possui relevantes efeitos antibacterianos e fungicida (Mahajan; Mehta, 2011). Nas sementes, foi extraído o n-butanol, que demonstrou parâmetros significativos na melhoria de parâmetros de função pulmonar em cobaias que tiveram inflamação de vias aéreas induzida por ovalbumina (Mahajan; Mehta, 2011).

Nas folhas foram encontrados flavonoides, glucosinato, isotiocianato e ácido fenólico (Villarruel-López *et al.*, 2018). Já em relação ao suco da casca do caule, percebeu-se uma atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*. Também foi descrita na literatura, a presença de terpeno em vagens de MO. Foi visto que, a partir do extrato aquoso e etanólico das folhas, existe propriedades antibacterianas promissoras, com efeitos inibitórios em espécies Gram-positivas sobre espécies Gram-negativas (Peixoto *et al.*, 2011).

No ramo da biotecnologia, observa-se que as diversas partes da MO foram processadas em muitos produtos alimentícios, em mais de oitenta países, no que se refere ao melhoramento das deficiências de minerais e vitaminas. No entanto, em 2019, a ANVISA proibiu a fabricação, importação, comercialização, propaganda e a distribuição de alimentos que contenham MO. Esta medida foi determinada pela falta de avaliação e comprovação de segurança do uso da espécie MO em alimentos (Makmood; Mugal; Haq, 2010).

Contudo, Pakade *et al.*, (2013), observaram a presença de mais de 40 compostos antioxidantes naturais, além de ter demonstrado, em outros estudos, atividade hipoglicemiante em modelos de animais diabéticos e em voluntários humanos, estimulando a secreção de insulina das células β pancreáticas e reduzindo diretamente a glicose no sangue reagindo com anticorpos anti-insulina (Faizi *et al.*, 1998). MO não apenas estabiliza a atividade hipotensora para proteger o sistema cardiovascular através de seus glicosídeos totalmente acetilados, mas também tem um efeito antagonista de cálcio; uma função de remoção de lipídios e atividade diurética (Sana; Saleem; Faizi, 2015). Também, MO apresentou ação antiespasmódica, antiúlcera e efeitos hepatoprotetores no tratamento de diarreia, distúrbio de motilidade e doença hepática gordurosa (Minaiyan *et al.*, 2014). Além disso, a MO apresenta atividades anti-inflamatória, tendo sido relatado seu papel em doenças como colite

ulcerosa, doença intestinal crônica, inflamação das vias aéreas, artrite reumatoide, dermatite atópica, etc (Mehta *et al.*, 2003).

E, de grande relevância para a bioprospecção de produtos naturais, já há inúmeros estudos voltados na farmacoterapia com células carcinogênicas quanto às propriedades citotóxicas, genotóxicas e antitumoral de compostos isolados de MO (Moura *et al.*, 2015) Na química medicinal está voltada para a atividade antioxidante encontrada a partir da extração e purificação do óleo de MO (Amaral *et al.*, 2022).

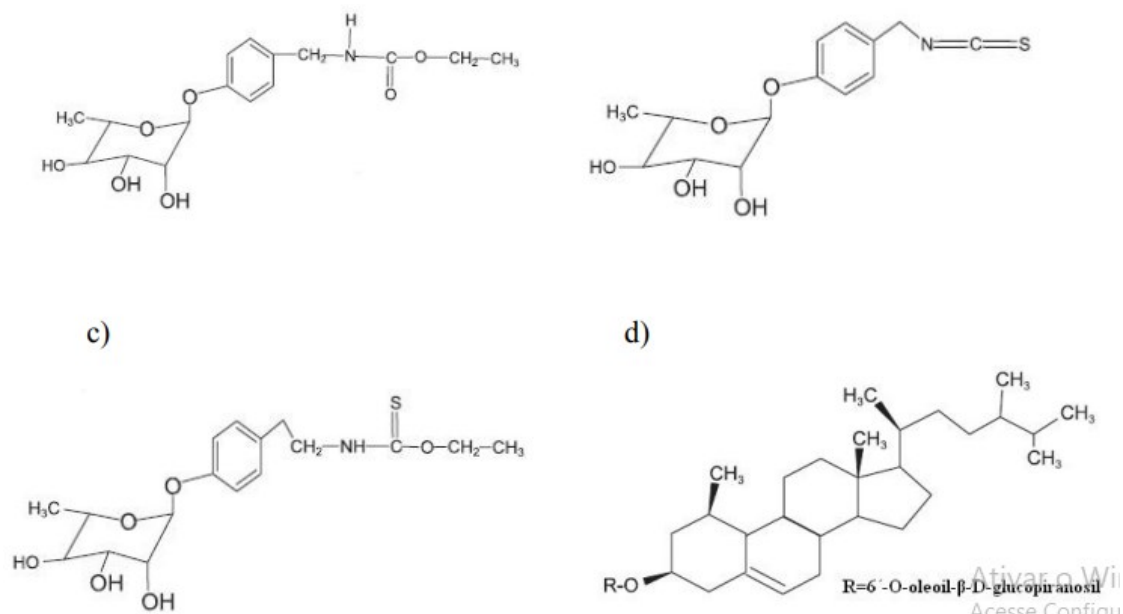
3.2. POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE MORINGA OLEÍFERA LAM

Extratos de todas as partes da MO apresentam propriedades farmacológicas reconhecidas por uso popular e corroboradas pela comunidade científica (Faria, 1991). A partir de extrato etanólico de folhas, têm sido obtidos compostos com atividade hipotensiva, hormônios promotores do crescimento, compostos com atividade hipocolesterolêmica e atividade contra a infecção com vírus herpes simples tipo 1 (Gallão; Damasceno; Brito, 2006) Também possuem atividade antioxidante; e, são ricas em polifenóis, quercetina, camferol e caroteno. Ainda, já observa-se que, os extratos aquosos de folhas em baixa concentração podem ser usados para a regulação do hipertireoidismo e etanólicos de raízes para atividade anti-urolitíaca (Tahiliani; Kar, 1999).

As vagens possuem atividade anti-hiperlipidêmica e semelhantes às folhas, possuem atividade hipotensiva (Peixoto *et al.*, 2011). A casca do tronco apresentou atividade hipoglicêmica (Faizi, 1998). Sementes foram examinadas e apresentaram atividade hipotensiva, antimicrobiana, antitumoral, atividade antifúngica *in vivo* contra dermatófitos e antioxidante (Ghebremichael *et al.*, 2005). Raízes foram capazes de deprimir o sistema nervoso central, causar analgesia e potencializar o efeito analgésico da morfina. Segundo Anwar *et al.*, (2007), dentre os usos medicinais da flor destacam-se: estimulante, afrodisíaca, abortiva, anti-inflamatória, antitumoral e entre outros. Foi observada a atividade citotóxica contra linhagens tumorais humanas e murinas para o extrato etanólico das raízes de MO (Rodrigues, 2008). Já nas folhas, encontrou-se uma fonte potencial para atividade antitumoral⁵. Destas, foram isolados os compostos (**figura 2**) O-etil-4-(α L-ramnosiloxi)benzil carbamato (a), 4(α -L-ramnosiloxi)benzil isotiocianato (b), niazimicina (c) e 3-O-(6'-O - oleoil- β -D-glucopranosl)- β -sitosterol (d); e, testadas as suas potencialidades para inibir o

desenvolvimento tumoral. A partir dos resultados, observou-se que a niazimicina é um potente agente quimiopreventivo na carcinogênese química.

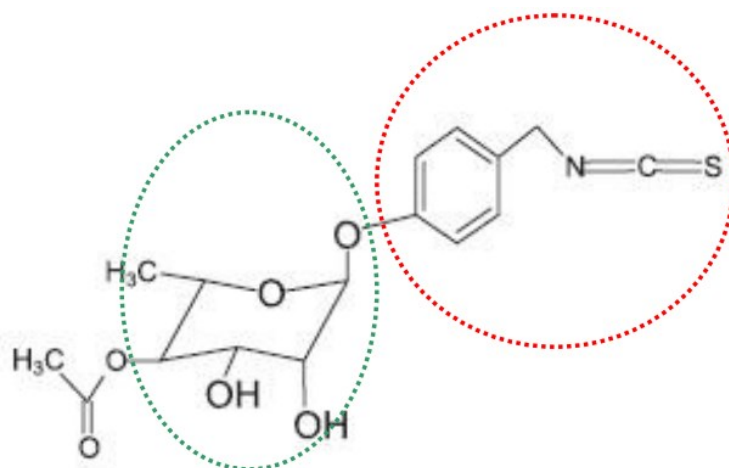
Figura 2: Estruturas de compostos fitoquímicos isolados a partir de *M. oleifera*.



Fonte: Barreto e colaboradores (2009).

Uma análise dos compostos isolados de MO indica que esta espécie é rica em compostos contendo açúcares, principalmente ramnose, chamados glucosinolatos e isotiocianatos. Em estudo fitoquímico, foi isolado um heterosídeo monoacetilado, o 4-(4'-O-acetil-α-L ramnopiranosiloxi) benzil isotiocianato (MFLC-1) (Figura 3) e com várias semelhanças estruturais com os compostos descritos no mesmo trabalho (Anwar *et al.*, 2007). MFLC-1 inibe significativamente a progressão tumoral causada pelo vírus Epstein-Barr, sugerindo que o grupo isotiocianato é um fator crítico estrutural para a atividade (Faria, 1991).

Figura 3: Estrutura Química do composto 4-(4'-O-acetil-α-L ramnopiranosiloxi)benzil isotiocianato (MFLC-1).



Fonte: RODRIGUES (2010).

Um estudo de citotoxicidade desse composto (MFLC-1) mostrou que esse composto possui potente atividade citotóxica (Rodrigues, 2008). Com valores de IC₅₀ menores que 4µg/ml, o MFLC-1 apresentou elevado efeito antiproliferativo levando as células tratadas à morte celular, ressaltando o potencial anticâncer desse composto. Logo, os mecanismos de ação do composto MFLC-1 utilizando ensaios *in vitro* e *in vivo* foram investigados. Observou-se que, esse composto isolado das flores de MO, possui potente atividade citotóxica com ligeira seletividade para células tumorais. Este, causa estresse oxidativo induzido peroxidação lipídica, e os produtos dessa ação, por serem citotóxicos, causam diminuição do número de células e da viabilidade celular, aumento da fragmentação do DNA, externalização de fosfatidilserina e ativação de caspases iniciadoras e efetoras (Cáceres *et al.*, 1992; Rodrigues, 2008).

Esses produtos também causam ligações cruzadas do tipo DNA-proteína e, por esse motivo, o composto teste é genotóxico para células HL-60 e CMSP. Em experimentos *in vivo*, o MFLC-1 reduziu 71,58 % no crescimento tumoral; e, ressaltou o potencial antitumoral desse composto apresentando moderada toxicidade sistêmica. Todavia, é necessário demais estudos para evidenciar o potencial da atividade anticâncer dos compostos extraídos da MO.

3.3. POTENCIAL E APLICABILIDADES DO ÓLEO EXTRAÍDO DA MORINGA OLEÍFERA LAM

Os extratos da MO já são observados e utilizados há bastante tempo em diversas áreas. Na literatura relata-se que há atividade antiespasmódica do extrato de raízes, além de atividades estrogênicas e progesteronais (extrato aquoso das raízes). O óleo da semente é utilizado por indústrias de perfumaria, de sabões e cosmética, formulado de ingredientes que oferecem proteção contra os efeitos da poluição nos cabelos e na pele, e também em outras aplicabilidades (óleo de graxa para relógios e fios). Purificado ou bruto, o óleo de MO pode ser utilizado na indústria de materiais de embalagem, como o extrato da folha, que juntamente com uma gelatina isolada da pele de baiacu, é utilizada para a fabricação de embalagens antimicrobianas, antioxidantes e biodegradáveis (Ogunsina *et al.*, 2011)

O óleo das sementes de MO é amplamente estudado, pois, podem ser extraídos por meio de solvente; sendo essa opção de maior rendimento quando comparada ao método a frio, apresentando menor rendimento (Ndabigengensere; Tsaknis, 2002). A composição química do óleo de semente possui um alto teor de ácido behênico, sendo assim, conhecido comercialmente, como “óleo de ben” ou “óleo de behen” (Aja *et al.*, 2014). Vários estudos

complementam esse potencial fitoquímico das sementes, demonstrando a presença de ácidos graxos insaturados (73,1% do óleo). O ácido oleico é o principal ácido graxo oleico (84%), seguido do ácido L-(+)-ascórbico- 2,6- dihexadecanoato (9,80%), ácido 9-octadecenóico (1,88%), éster metílico- ácido hexadecanóico (1,31%) e 9- octadecenamida (0,78%) e, entre outros ácidos (palmítico, esteárico, behênico e araquídico). Já os esteróis, as estruturas mais destacadas são Δ^5 -avenasterol, β -sitosterol, campesterol e estigmasterol, totalizando 92% desse grupo (Jerri *et al.*, 2012). Ainda, é na semente de MO que se encontra uma proteína catiônica curta chamada *M. oleifera cationic protein*, cuja molécula tem um papel importante na purificação de água em alguns países. Esta, por meio da floculação rápida e da fusão de células internas e externas membranas, causa danos a bactérias (Barreto *et al.*, 2009).

Quanto à composição química do óleo da folha de MO, estudos demonstraram que pode haver modificações em sua composição química e, por conseguinte, sua aplicabilidade, de acordo com a região ou país a qual a MO é produzida. Observou-se que, no óleo da folha de MO cultivada no estado do Ceará, Brasil, havia maior presença de Fitol (21,6%) e timol (9,6%) (Singleton; Orthofer; Já em na região do Taiwan, foram detectados como componentes principais: pentacosano (17,4%), hexacosano (11,2%) e (E)-fitol (7,7%) (Santos *et al.*, 2005) Logo, evidenciando a diferenciação da composição molecular e propriedades dessa planta, e, vislumbrando novas bioatividades fitofarmacológicas, biotecnológicas ou terapêuticas na oriundas da extração do óleo dessa potencial espécie vegetal.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise de estudos presentes na literatura, foi possível identificar que o perfil fitoquímico dos extratos de *Moringa oleifera* LAM possui suma relevância para o desenvolvimento biotecnológico e bioquímico. Os metabólitos secundários de MO demonstram que são fundamentais para o desenvolvimento de atividades essenciais para a vida e a manutenção de outras espécies. Na química medicinal, os métodos de extração e aproveitamento de todas as partes desse vegetal, confirmam o seu grande potencial farmacológico. Ainda, ressalta-se que os parâmetros da região de cultivo e a sazonalidade influenciam de forma significativa a composição química e nutricional das folhas de MO, impactando diretamente no potencial econômico que gera no âmbito alimentício em alguns locais. Nos estudos de produtos naturais, ação biológica dos metabólitos secundários de MO são constatados no efeito citotóxico e genotóxico em células tumorais. Estudos futuros

elucidarão o perfil bioquímico do composto MFLC-1 isolado do óleo das flores de MO sob o efeito da sazonalidade, condições e locais de origem e o seu impacto em diferentes linhagens celulares. Vislumbra-se a inserção dos produtos naturais oriundos de MO, uma vez que a prospecção da bioatividade de seus compostos sejam concretizados cada vez mais nas mais diversas áreas, tanto no Brasil quanto no mundo.

REFERÊNCIAS

- GUALBERTO, N. C. et al. Avaliação dos Compostos Bioativos presentes na Infusão do Chá da Flor da Moringa Oleífera L. Seca d In natura. Revista Tecnológica (UEM), v. 23, p. 265-273-273, 2014.
- FARIA, E. Dicionário Escolar Latino Português. Revisão de Ruth Junqueira de Faria. Ed., Rio de Janeiro: FAE, 1991.
- ANUNCIACÃO, K. F. et al. Avaliação da Atividade Antioxidante e Fenóis Totais dos Óleos Extraídos das Sementes de Moringa oleifera Lam. Rev. Virtual Quim., 12 (1), 148-154, 2020.
- AMARAL, L. A. et al. Tratamento alternativo da água utilizando extrato de semente de Moringa oleifera e radiação solar. Arquivos do Instituto Biológico, v. 73, p. 287-293, 2022.
- RODRIGUES, F. A. R. Estudo das propriedades citotóxica, genotóxica e antitumoral de um benzilisotiocianato isolado de Moringa oleifera (Moringaceae). 2010. 142 f. Dissertação de Mestrado em Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- FERREIRA, P. M. P. et al. Moringa oleifera: bioactive compounds and nutritional potential. Rev. Nutr., v.21, p.431-437, 2008.
- GALLÃO, M. I.; DAMASCENO, L. F.; BRITO, E. S. Avaliação química e estrutural da semente de moringa. Revista Ciência Agronômica, v.37, p.106-109, 2006.
- MOURA, M. C. et al. Water-soluble M oringa oleifera lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. Journal of applied microbiology, v. 119, n. 3, p. 666-676, 2015.
- RUCKMANI, K. et al. Effect of Moringa oleifera Lam on paracetamol-induced hepatotoxicity. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 60, n. 1, p. 33, 1998.
- MAHAJAN, S. G.; MEHTA, A. A. Suppression of ovalbumin-induced Th2- driven airway inflammation by β -sitosterol in a guinea pig model of asthma. European journal of pharmacology, v. 650, n. 1, p. 458-464, 2011.



- MEHTA, K. et al. Effect of fruits of *Moringa oleifera* on the lipid profile of normal and hypercholesterolaemic rabbits. *Journal of ethnopharmacology*, v. 86, n. 2-3, p. 191-195, 2003.
- PEIXOTO, J. F. R. et al. In vitro antibacterial effect of aqueous and ethanolic *Moringa* leaf extracts. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, v. 4, n. 3, p. 201-204, 2011.
- PAKADE, V.; CUKROWSKA, E.; CHIMUKA, L. Comparison of antioxidant activity of *Moringa oleifera* and selected vegetables in South Africa. *South African journal of science*, v. 109, n. 3, p. 1-5, 2013.
- MAHMOOD, K. T.; MUGAL, T.; HAQ, I. U. *Moringa oleifera*: a natural gift-A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 2, n. 11, p. 775, 2010.
- VILLARRUEL-LÓPEZ, A. et al. Effect of *Moringa oleifera* consumption on diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.
- FAIZI, S. et al. Hypotensive constituents from the pods of *Moringa oleifera*. *Planta medica*, v. 64, n. 03, p. 225-228, 1998.
- SANA, A.; SALEEM, R.; FAIZI, S. Hypotensive activity of *Moringa oleifera* Lam (Moringaceae) root extracts and its volatile constituents. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 14, n. 5, p. 823-830, 2015.
- HAMZA, A. A. Ameliorative effects of *Moringa oleifera* Lam seed extract on liver fibrosis in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 48, n. 1, p. 345-355, 2010.
- MINAIYAN, M. et al. Anti-inflammatory effect of *Moringa oleifera* Lam. seeds on acetic acid-induced acute colitis in rats. *Avicenna journal of phytomedicine*, v. 4, n. 2, p. 127, 2014.
- JOUNG, H. et al. Fermented *Moringa oleifera* decreases hepatic adiposity and ameliorates glucose intolerance in high-fat diet-induced obese mice. *Journal of medicinal food*, v. 20, n. 5, p. 439-447, 2017.
- MAHAJAN, S. G.; MALI, R. G.; MEHTA, A. A. Protective effect of ethanolic extract of seeds of *Moringa oleifera* Lam. against inflammation associated with development of arthritis in rats. *Journal of Immunotoxicology*, v. 4, n. 1, p. 39-47, 2007.
- FAIZI, S. et al. Fully acetylated carbamate and hypotensive thiocarbamate glycosides from *Moringa oleifera*. *Phytochemistry*, v.38, p.957-963, 1995.
- MAKKAR, H. P. S.; BECKER, K. Nutritional value and antinutritional components of whole and ethanol extracted *Moringa oleifera*. *Animal Feed Science and Technology*, v.63 p.211-228, 1996.

- TAHILIANI, P.; KAR, A. Role of *Moringa oleifera* leaf extract in the regulation of thyroid hormone status in adult male and female rats. *Pharmacological Research*, v.41, p.319-323, 1999
- KAR, A.; CHOUDHARY, B. K.; BANDYOPADHYAY, N. G. Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.84, p.105-108, 2003.
- FAIZI, S. et al. Hypotensive constituents from the pods of *Moringa oleifera*. *Planta Medica*, v.64, p.225-228, 1998.
- SANTOS, A. F. S. et al. Detection of water soluble lectin and antioxidant component from *Moringa oleifera* seeds. *Water Research*, v.39, p.975-980, 2005.
- COSTA-LOTUFO, L. V. et al. Studies of the anticancer potential of plants used in Bangladeshi folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, v.99, p.21-30, 2005.
- RODRIGUES, F. A. R. Avaliação da atividade citotóxica de um heterosídeo monoacetilado de benzilamina isolado das flores de *Moringa oleifera* (Moringaceae) Lam. Monografia de conclusão de curso, Departamento de Biologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.
- OGUNSINA, B. S. et al. Quality characteristics and stability of *Moringa oleifera* seed oil of Indian origin. *Journal of Food Science and Technology*, v. 51, n. 3, p. 503- 510, 2011.
- LALAS, S.; TSAKNIS, J. Characterization of *Moringa oleifera* seed oil variety “Periyakulam 1”. *Journal of food composition and analysis*, v. 15, n. 1, p. 65-77, 2002.
- NDABIGENGESERE, A.; NARASIAH, K. S. Quality of water treated by coagulation using *Moringa oleifera* seeds. *Water research*, v. 32, n. 3, p. 781-791, 1998.
- AJA, P. M. et al. Chemical constituents of *Moringa oleifera* leaves and seeds from Abakaliki, Nigeria. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, v. 2, n. 3, p. 310-321, 2014.
- STADTLANDER, T. et al. Proximate composition, amino and fatty acid profiles and element compositions of four different *Moringa* species. *Journal of Agricultural Science*, v. 9, n. 7, p. 46-57, 2017.
- MAHMOOD, K. T.; MUGAL, T.; HAQ, I. U. *Moringa oleifera*: a natural gift-A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 2, n. 11, p. 775, 2010.
- ANWAR, F.; BHANGER, M. I. Analytical characterization of *Moringa oleifera* seed oil grown in temperate regions of Pakistan. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, v. 51, n. 22, p. 6558- 6563, 2003.

- ANWAR, F.; RASHID, U. Physico-chemical characteristics of Moringa oleifera seeds and seed oil from a wild provenance of Pakistan. Pak. J. Bot, v. 39, n. 5, p. 1443- 1453, 2007.
- JERRI, H. A. et al. Antimicrobial sand via adsorption of cationic Moringa oleifera protein. Langmuir, v. 28, n. 4, p. 2262-2268, 2012.
- BARRETO, M. B. et al. Volatile and non-volatile chemical constituents of Moringa oleifera Lam., Moringaceae. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, n. 4, p. 893-897, 2009.
- SINGLETON, V. L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In: Biotechnology and bioengineering. [s.l: s.n.]. v. 17p. 152–178.
- NOBOSSÉ, P.; FOMBANG, E. N.; MBOFUNG, C. M. F. Effects of age and extraction solvent on phytochemical content and antioxidant activity of fresh Moringa oleifera L. leaves. Food Science & Nutrition, v. 6, n. 8, p. 2188–2198, nov. 2018.
- DE FRANÇA SANTOS, Alessandro et al. ANÁLISE DO EFEITO DA SAZONALIDADE SOBRE OS ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS DO ÓLEO DE MORINGA OLEIFERA LAM. Semana de Pesquisa e Extensão da Universidade Tiradentes-SEMPESq-SEMEX, n. 21, 2019.
- CÁCERES, A. et al. Pharmacologie properties of Moringa oleifera. 2: Screening for antispasmodic, antiinflammatory and diuretic activity. Journal of ethnopharmacology, v. 36, n. 3, p. 233-237, 1992.

CAPÍTULO XXIX

AÇÕES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA ALFA,BETA-AMIRINA OBTIDA DA *PROTIUM HEPTAPHYLLUM*

BIOLOGICAL ACTIONS, PHARMACOLOGICAL EFFECTS, AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF ALPHA,BETA-AMIRIN OBTAINED FROM *PROTIUM HEPTAPHYLLUM*

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-29

Maria Helena da Silva Pitombeira¹
Isadora Porto de Andrade²
Madna Costa Freitas³
Iara Késsila Milhome Vasconcelos⁴
Renê Felipe de Freitas⁵
Edna Maria Camelo Chaves⁶
Gislei Frota Aragão⁷

^{1,2,3} Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Bióloga graduada – UECE

⁵ Graduando do curso de Ciências Biológicas – UECE

⁶ Professora Adjunta do curso de Enfermagem – UECE

⁷ Professor Adjunto do curso de Medicina – UECE

RESUMO

A α,β -amirina (AMY) é uma mistura isomérica de triterpenóides isolados a partir da *Protium heptaphyllum* (Aubl.), uma planta nativa da Floresta Amazônica utilizada há décadas devido suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. O objetivo deste estudo foi relatar acerca das ações biológicas, farmacológicas e dos potenciais terapêuticos deste composto. A AMY demonstrou efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos e antidepressivos em estudos em modelos animais, com atuação provável sobre receptores GABAA. Além disso, mostrou-se eficaz nas crises de dor e inflamação, ocorrendo de maneira antinociceptiva e anti-inflamatória, inclusive em condições como dor orofacial e periodontite. Sua ação sobre o sistema digestivo também é destacada, apresentando proteção gástrica e hepática, além de reduzir inflamações pancreáticas em modelos de pancreatite. Apresenta ainda influência sobre o metabolismo, com efeitos anti-hiperglicêmicos e hipolipidêmicos, demonstrando potencial no tratamento de diabetes e obesidade, prevenindo o

acúmulo de gordura corporal e promovendo a redução de peso em modelos animais. Os mecanismos envolvidos parecem estar ligados à sinalização de AMPK e mTORC1, além de hormônios reguladores como grelina e leptina. Apesar dos achados proeminentes, mais estudos são necessários a fim de garantir a segurança da administração do composto e a avaliação de suas ações em seres humanos por meio de estudos clínicos.

Palavras-chave: Alfa-amirina. Beta-amirina. Produtos Naturais.

ABSTRACT

The α,β -Amyrin (AMY) is an isomeric mixture of triterpenoids isolated from *Protium heptaphyllum* (Aubl.), a plant native to the Amazon Rainforest used for decades due to its anti-inflammatory and analgesic properties. The objective of this study was to report on the biological, pharmacological actions and therapeutic potential of this compound. AMY has demonstrated anticonvulsant, anxiolytic and



antidepressant effects in studies in animal models, with probable action on GABAA receptors. Furthermore, it has been shown to be effective in attacks of pain and inflammation, occurring in an antinociceptive and anti-inflammatory manner, including in conditions such as orofacial pain and periodontitis. Its action on the digestive system is also highlighted, providing gastric and liver protection, in addition to reducing pancreatic inflammation in models of pancreatitis. It also has an influence on metabolism, with anti-hyperglycemic and hypolipidemic effects, demonstrating potential in the treatment of

diabetes and obesity, preventing the accumulation of body fat and promoting weight reduction in animal models. The mechanisms involved appear to be linked to AMPK and mTORC1 signaling, in addition to regulatory hormones such as ghrelin and leptin. Despite the prominent findings, more studies are needed to ensure the safety of administering the compound and evaluating its actions in humans through clinical studies.

Keywords: Alpha-Amirin. Beta-Amirin. Natural Products.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos séculos, tratamentos baseados em plantas e compostos naturais foram utilizados nas mais diferentes culturas de forma empírica. Atualmente, com os grandes avanços que ocorreram nos campos da ciência e da pesquisa, a busca por medicamentos provenientes de fontes naturais tornou-se sistematizada e baseada em métodos científicos, respaldando-se nos benefícios que estas formas de tratamento apresentam, especialmente por apresentarem menos efeitos colaterais a curto e longo prazo (ZHANG et al., 2020).

Neste sentido, a *Protium heptaphyllum* (Aubl.) demonstrou ser uma interessante fonte de compostos naturais potencialmente terapêuticos devido às suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas (SANTOS et al., 2012). Tipicamente encontrada na Floresta Amazônica, a madeira do tronco desta planta é utilizada para a obtenção de uma resina conhecida pelo seu cheiro agradável, a qual é destinada para diferentes fins, desde a utilização terapêutica para tratamento de diversas condições de saúde, bem como para a fabricação de velas e incensos utilizados em rituais religiosos (NOGUEIRA et al., 2019).

Dos compostos com ação farmacológica obtidos a partir da *Protium heptaphyllum*, destaca-se a α,β -amirina (AMY): uma mistura isomérica de triterpenóides isolados a partir desta planta. A AMY tem demonstrado importante ação anti-inflamatória, antinociceptiva, gastroprotetora, hepatoprotetora, anti-hiperglicêmica; além de apresentar efeitos antiobesidade, promovendo a lipólise e reduzindo a lipogênese (DE MELO et al., 2019). Devido a estas ações biológicas e farmacológicas, esta mistura de triterpenóides tem atraído pesquisadores de diversas áreas que estão em busca de novas formas de tratamento a partir de produtos naturais (NOGUEIRA et al., 2019). Dessa forma, o objetivo deste estudo é relatar

acerca das ações biológicas, farmacológicas e dos potenciais terapêuticos da α,β -amirina obtida da *Protium heptaphyllum*.

2. CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA DA *PROTIUM HEPTAPHYLLUM*

A *Protium heptaphyllum* (Aubl.), também conhecida como almécega, breu ou almíscar, é uma espécie vegetal amazônica, pertencente à família *Burseraceae*, a qual conta com mais de 18 gêneros e mais de 700 espécies, sendo o gênero *Protium* o mais importante (PATIAS et al., 2024). Em relação à composição química, esta planta é rica em triterpenos do tipo ursano, sendo eles α -amirina, α -amirenona e breína, além de triterpenos tipo oleano, como β -amirina, β -amirenona e maniladiol (CARVALHO et al., 2015).

3. AÇÕES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DA AMIRINA DA *PROTIUM HEPTAPHYLLUM*

3.1. AÇÕES SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

No Sistema Nervoso Central, a AMY demonstrou efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos e antidepressivos. Em relação ao efeito sobre convulsões, a α,β -amirina apresentou em estudos em modelos animais interessantes resultados, tanto quando administrado por via oral quanto por via intraperitoneal. Em um estudo utilizando doses de 10, 25 e 50 mg/kg, observou-se que a administração da AMY aumentou o tempo de latência para a primeira convulsão, bem como o tempo até a morte em camundongos induzidos a convulsões de forma aguda e crônica pela administração do pentilenotetrazol (PTZ) (ARAGÃO et al., 2015).

O modelo de indução de convulsões por uso do pentilenotetrazol é vastamente empregado, induzindo convulsões da epilepsia de forma aguda ou crônica, a depender do protocolo utilizado. Já está elucidado que a sua ação ocorre mediante alterações no funcionamento do neurotransmissor inibitório GABA, devido ao PTZ atuar como um antagonista dos receptores gabaérgicos, desencadeando uma disfunção no equilíbrio dos mecanismos de excitação e modulação no cérebro (CREMER et al., 2009). Dessa forma, a α,β -amirina ter apresentado excelente potencial anticonvulsivante no modelo de PTZ possibilitou os pesquisadores do estudo anteriormente mencionado hipotetizarem que a AMY também pode apresentar uma ação relacionada à modulação dos receptores GABAA (ARAGÃO et al., 2015).

Em relação às ações antidepressivas e ansiolíticas, a AMY demonstrou efeitos benéficos por meio de diferentes testes comportamentais. No teste de campo aberto, amplamente utilizado para avaliação da atividade exploratória e comportamento ansioso, os animais tratados com mistura de α,β -amirina apresentaram menor número de cruzamentos dos quadrantes, de *grooming* e *rearing*, demonstrando o potencial ansiolítico do composto. Reforçando este achado, no labirinto em cruz elevado, teste padrão-ouro para avaliação da ansiedade e para validar a ação de ansiolíticos, camundongos tratados com a AMY realizaram mais entradas no braço aberto do aparato, bem como permaneceram mais tempo neste, enquanto o número de entradas e permanência no braço fechado decaiu (ARAGÃO et al., 2006; CHEN et al., 2024).

Além disso, a α,β -amirina também demonstrou ser capaz de aumentar de forma significativa o tempo de sono no teste de sono induzido por fenobarbital, bem como diminuiu o tempo de imobilidade no teste de nado forçado, achados que reforçam sua ação antidepressiva e ansiolítica. Diante desses efeitos apresentados nos testes comportamentais realizados, foi possível reforçar a hipótese anteriormente mencionada que a AMY pode ter ação sobre os receptores gabaérgicos do tipo A. Ressalta-se ainda que este composto possui ação noradrenérgica, o que pode ser uma explicação viável para sua ação antidepressiva (ARAGÃO et al., 2006).

3.2. AÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS E ANALGÉSICAS

As pesquisas conduzidas em modelos animais também apresentaram interessantes resultados indicativos de uma ação antinociceptiva e anti-inflamatória da AMY. Um estudo de 2008 avaliou estas atividades em animais tratados anteriormente com a mistura α,β -amirina por meio dos testes de contorção abdominal, teste de formalina, placa quente e do edema de pata induzido por carragenina e dextrana. Os achados indicaram atividade antinociceptiva, expressa através da diminuição de contrações abdominais no teste de contorção e do aumento de resposta do animal ao estímulo térmico da placa quente; e ação antiedematogênica, observada pela avaliação do edema de pata, o qual reduziu significativamente na segunda, terceira e quarta hora após a indução mesmo utilizando diferentes doses da AMY (10, 25, 50 e 100 mg/kg) e administradas por diferentes vias (ARAGAO et al., 2008).

Os mecanismos de ação analgésica da AMY parecem ocorrer por diferentes vias. O estudo anterior de 2008 demonstrou uma possível via de ação de forma independente do sistema opioide. Entretanto, estudos cuja nocicepção foi induzida por capsaicina observaram um efeito indutor de analgesia da AMY que parece estar relacionado com o receptor transitório vanilóide 1 (TRPV1) e com mecanismos opióides. Apesar de parecerem ser achados controversos, é necessário considerar as diferentes vias de indução de nocicepção utilizadas, bem como o potencial de atuação da α,β -amirina por vias distintas a depender da origem dos estímulos dolorosos, o que torna o seu espectro de atuação ainda mais amplo (ARAGAO et al., 2008; LIMA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2005b).

O potencial analgésico e anti-inflamatório da AMY também foi testado em modelos de dor orofacial e periodontite em ratos. Animais foram induzidos a dor orofacial por formalina ou por capsaicina, e a AMY foi capaz de inibir a dor em ambos os modelos, sendo efetiva, porém, apenas para a redução da dor de origem inflamatória (HOLANDA PINTO et al., 2008b). Já em relação à inflamação desencadeada por periodontite, a utilização da α,β -amirina como pré-tratamento reduziu significativamente marcadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), mieloperoxidase (MPO) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (HOLANDA PINTO et al., 2008a). Apesar dos efeitos promissores, mais estudos são necessários para elucidar melhor os mecanismos envolvidos em ambos os processos.

3.3. AÇÕES O SISTEMA DIGESTÓRIO

Em relação ao sistema gastrointestinal, a AMY demonstrou efeito gastroprotetor em um modelo de indução de danos à mucosa gástrica por meio da utilização de etanol intragástrico. Os animais do grupo tratamento receberam doses da AMY de 50 e 100 mg/kg por via oral, sendo esta última associada a gastroproteção máxima (OLIVEIRA et al., 2004). Além disso, a α,β -amirina apresentou atividade hepatoprotetora na lesão hepática induzida por paracetamol (APAP) em camundongos submetidos a uma dose 500 mg/kg de APAP por via oral. Aqueles tratados anteriormente com a AMY apresentaram redução do aumento agudo da atividade sérica das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), reestabelecendo a glutatona hepática. Estes achados apontaram para a ação da AMY como redutora do estresse oxidativo e da formação de metabólitos tóxicos (OLIVEIRA et al., 2005a).

O efeito anti-inflamatório e antioxidante, da AMY sobre condições do trato gastrointestinal foi avaliado em modelos de pancreatite aguda. Pesquisadores induziram a condição em questão em camundongos *swiss* por meio de ceruleína em doses de 50 µg/kg administradas via intraperitoneal. Os animais que receberam tratamento com α,β -amirina após a indução apresentaram redução significativa do TNF α , MPO, interleucina-6, amilase e TBARS, assim como supressão do edema pancreático, da infiltração de células inflamatórias e da necrose das células acinares (MELO et al., 2011). Um estudo semelhante observou ainda a ação da AMY de redução da relação peso úmido pancreático/peso corporal, bem como melhora da lesão pancreática confirmada por avaliação histológica e imunocoloração (MELO et al., 2010).

3.4. AÇÕES SOBRE O METABOLISMO

As ações terapêuticas da α,β -amirina também estendem-se ao metabolismo, apresentando atividades anti-hiperglicêmica e hipolipidêmica. Um estudo observou estas ações por meio da avaliação de grupos de camundongos normais tratados com água, camundongos induzidos a diabetes por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) e camundongos induzidos a hipercolesterolemia induzida através da dieta. Os animais que receberam tratamento com a AMY por via oral durante 5 dias apresentaram redução significativa do aumento glicêmico induzido por STZ, do colesterol total e triglicerídeos séricos, assim como diminuição do aumento nos níveis de glicose plasmática durante o teste de tolerância oral à glicose e preservação das células beta pancreáticas, avaliadas por meio de análise histopatológica (SANTOS et al., 2012).

Recentemente, a AMY demonstrou também possuir ação preventiva sobre a esteatose hepática e resistência à insulina em um modelo murino de doença hepática gordurosa não alcoólica induzida por meio de dieta rica em gorduras. Neste estudo, percebeu-se que a α,β -amirina foi capaz de reduzir o ganho de peso nos animais tratados em comparação aos grupos controle, bem como diminuiu o acúmulo de tecido adiposo visceral, os níveis glicêmicos e de insulina, melhora da intolerância à glicose e dos perfis lipídicos séricos, prevenção de esteatose hepática e esteato-hepatite avaliada por análises histológicas. Os mecanismos envolvidos nesse processo parecem envolver vias de sinalização da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), do complexo alvo mecanístico da rapamicina 1 (mTORC1) e da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP1) (DE LIMA et al., 2021).

O tratamento da obesidade parece ser também beneficiado pela utilização da α,β -amirina. Camundongos induzidos à obesidade por meio de uma dieta rica em gorduras e que foram tratados com a AMY apresentaram redução do ganho de peso corporal e de gordura visceral, menor aumento da área de superfície dos adipócitos, dos níveis glicêmicos e de insulina, além de menor ativação do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma e expressões de lipase de lipoproteína. Além disso, a AMY apresentou ação moduladora sobre os níveis de grelina e leptina, assim como uma ação anti-inflamatória observada pela redução de TNF α e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) (CARVALHO et al., 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A α,β -amirina obtida da *Protium heptaphyllum* (Aubl.) demonstrou possuir interessantes ações biológicas e farmacológicas e potencial terapêutico em diferentes condições, mas principalmente naquelas que envolvem inflamação e estresse oxidativo em sua fisiopatologia. Apesar dos achados serem relevantes, os estudos concentram-se ainda em modelos animais e com escassos dados acerca da toxicidade e segurança da administração do composto. Desta forma, percebe-se a necessidade de novas pesquisas com o objetivo de esclarecer estas lacunas de informações e também para avaliar sua ação em seres humanos, possibilitando assim o emprego da AMY como base para inovações medicamentosas e como recurso auxiliar para o tratamento de condições de saúde caracterizadas por processos de inflamação e oxidação.

REFERÊNCIAS

- ARAGÃO, G. F. et al. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha- and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 85, n. 4, p. 827–834, dez. 2006.
- ARAGAO, G. F. et al. Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of the Isomeric Mixture of Alpha- and Beta-Amyrin from *Protium heptaphyllum*(Aubl.) March. **Journal Of Herbal Pharmacotherapy**, v. 7, n. 2, p. 31–47, jan. 2008.
- ARAGÃO, G. F. et al. Alterations in brain amino acid metabolism and inhibitory effects on PKC are possibly correlated with anticonvulsant effects of the isomeric mixture of α - and β -amyrin from *Protium heptaphyllum*. **Pharmaceutical biology**, v. 53, n. 3, p. 407–413, 1 mar. 2015.
- CARVALHO, K. M. M. B. et al. The Resin from *Protium heptaphyllum* Prevents High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice: Scientific Evidence and Potential Mechanisms. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2015, p. 106157, 2015.



- CARVALHO, K. M. M. B. et al. Amyrins from *Protium heptaphyllum* Reduce High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice via Modulation of Enzymatic, Hormonal And Inflammatory Responses. **Planta medica**, v. 83, n. 3–04, p. 285–291, 1 fev. 2017.
- CHEN, L. et al. Three methods of behavioural testing to measure anxiety - A review. **Behavioural processes**, v. 215, 1 fev. 2024.
- CREMER, C. M. et al. Pentylentetrazole-induced seizures affect binding site densities for GABA, glutamate and adenosine receptors in the rat brain. **Neuroscience**, v. 163, n. 1, p. 490–499, 29 set. 2009.
- DE LIMA, R. P. et al. α,β -Amyrin prevents steatosis and insulin resistance in a high-fat diet-induced mouse model of NAFLD via the AMPK-mTORC1-SREBP1 signaling mechanism. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 54, n. 10, 2021.
- DE MELO, K. M. et al. α, β -Amyrin, a pentacyclic triterpenoid from *Protium heptaphyllum* suppresses adipocyte differentiation accompanied by down regulation of PPAR γ and C/EBP α in 3T3-L1 cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1860–1866, 1 jan. 2019.
- HOLANDA PINTO, S. A. et al. Anti-inflammatory effect of alpha, beta-Amyrin, a pentacyclic triterpene from *Protium heptaphyllum* in rat model of acute periodontitis. **Inflammopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 48–52, fev. 2008a.
- HOLANDA PINTO, S. A. et al. Antinoceptive effect of triterpenoid alpha,beta-amyrin in rats on orofacial pain induced by formalin and capsaicin. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 15, n. 8, p. 630–634, 1 ago. 2008b.
- LIMA, R. C. P. et al. Attenuation of visceral nociception by alpha- and beta-amyrin, a triterpenoid mixture isolated from the resin of *Protium heptaphyllum*, in mice. **Planta medica**, v. 72, n. 1, p. 34–39, jan. 2006.
- MELO, C. M. et al. α,β -amyrin, a natural triterpenoid ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 16, n. 34, p. 4272, 9 set. 2010.
- MELO, C. M. et al. Anti-inflammatory effect of α,β -amyrin, a triterpene from *Protium heptaphyllum*, on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. **Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]**, v. 60, n. 7, p. 673–681, jul. 2011.
- NOGUEIRA, A. O. et al. Pharmacological effects of the isomeric mixture of alpha and beta amyirin from *Protium heptaphyllum*: a literature review. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 33, n. 1, p. 4–12, 1 fev. 2019.

- OLIVEIRA, F. A. et al. Gastroprotective effect of the mixture of alpha- and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum*: role of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. **Planta medica**, v. 70, n. 8, p. 780–782, ago. 2004.
- OLIVEIRA, F. A. et al. Protective effect of alpha- and beta-amyrin, a triterpene mixture from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. trunk wood resin, against acetaminophen-induced liver injury in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 98, n. 1–2, p. 103–108, 8 abr. 2005a.
- OLIVEIRA, F. A. et al. Attenuation of capsaicin-induced acute and visceral nociceptive pain by alpha- and beta-amyrin, a triterpene mixture isolated from *Protium heptaphyllum* resin in mice. **Life sciences**, v. 77, n. 23, p. 2942–2952, 21 out. 2005b.
- PATIAS, N. S. et al. Effect of Liposomal *Protium heptaphyllum* (Alb.) March Extract in the Treatment of Obesity Induced by High-Calorie Diet. **Biology**, v. 13, n. 7, 1 jul. 2024.
- SANTOS, F. A. et al. Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of α , β -amyrin, a triterpenoid mixture from *Protium heptaphyllum* in mice. **Lipids in Health and Disease**, v. 11, p. 98, 2012.
- ZHANG, L. et al. The strategies and techniques of drug discovery from natural products. **Pharmacology & therapeutics**, v. 216, 1 dez. 2020.

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS E USO POPULAR DO *CYMOPOGON CITRATUS*: UMA REVISÃO SOBRE PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS

PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES AND POPULAR USE OF *CYMOPOGON CITRATUS*: A REVIEW OF THERAPEUTIC PROPERTIES

DOI: 10.51859/amplla.ecp4383-30

Iara Késsila Milhome Vasconcelos¹
Jhulye Vieira de Sousa²
Renê Felipe de Freitas³
Madna Costa Freitas⁴
Maria Helena da Silva Pitombeira⁴
Gislei Frota Aragão⁵

¹ Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Graduada em Enfermagem. Universidade Estadual do Ceará - UECE

³ Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁴ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

⁵ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

O *Cymbopogon citratus*, conhecido como capim-santo, é amplamente utilizado na medicina tradicional devido às suas diversas propriedades terapêuticas, incluindo atividade antimicrobiana e antioxidante. Esta revisão da literatura analisou estudos que investigam essas propriedades, com foco na atividade antimicrobiana, antioxidante, antiaterogênica e hipotensora, além dos efeitos sobre o trato gastrointestinal e renal. O capim-santo demonstrou potencial como sinergista de antimicrobianos, contribuindo para a redução da resistência microbiana. Suas propriedades antioxidantes e antiaterogênicas podem auxiliar na diminuição do estresse oxidativo e na redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos no sangue. Além disso, foram confirmados efeitos calmantes e sedativos, sendo o chá a forma mais comum de consumo. Apesar das propriedades benéficas, a necessidade de mais estudos foi enfatizada, especialmente para elucidar os mecanismos de ação e a segurança do *C. citratus*. Pesquisas adicionais são cruciais para padronizar seus princípios ativos e validar suas aplicações terapêuticas. Assim, o *Cymbopogon citratus* apresenta um potencial significativo como agente terapêutico, mas estudos adicionais são essenciais para comprovar sua eficácia e segurança, promovendo seu uso seguro na prática clínica.

Palavras-chave: *Cymbopogon citratus*. Propriedades Terapêuticas. Medicina Herbal.

ABSTRACT

Cymbopogon citratus, known as lemongrass, is widely used in traditional medicine due to its various therapeutic properties, including antimicrobial and antioxidant activity. This literature review analyzed studies investigating these properties, focusing on antimicrobial, antioxidant, anti-atherogenic, and hypotensive effects, as well as its impact on the gastrointestinal and renal systems. Lemongrass has demonstrated potential as a synergist of antimicrobials, contributing to the reduction of microbial resistance. Its antioxidant and anti-atherogenic properties may help decrease oxidative stress and lower cholesterol and triglyceride levels in the blood. Additionally, calming and sedative effects were confirmed, with tea being the most common form of consumption. Despite its beneficial properties, the need for further studies was emphasized, particularly to elucidate the mechanisms of action and safety of *C. citratus*. Additional research is crucial to standardize its active principles and validate its therapeutic applications. Thus, *Cymbopogon citratus* presents significant potential as a therapeutic agent, but further studies are essential to prove its efficacy and safety, promoting its safe use in clinical practice.

Keywords: *Cymbopogon citratus*. Therapeutic Properties. Herbal Medicine.

1. INTRODUÇÃO

O *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf popularmente conhecido como capim-santo, capim-cidreira ou erva-cidreira, é uma planta herbácea pertencente à família *Poaceae*, que se tornou conhecida por suas propriedades medicinais, e atualmente é bastante utilizada pela indústria devido ao seu óleo essencial. Essa espécie é nativa da Índia e é, preferencialmente, encontrada em regiões de clima tropical e subtropical, apresenta folhas longas e estreitas de aroma suave e refrescante de limão (Silva; Reck; Fonseca, 2016).

O capim-santo tornou-se mundialmente conhecido através do comércio de especiarias entre Ásia e Europa, o que proporcionou o fortalecimento da crença popular devido as suas propriedades medicinais e diversos usos terapêuticos passados de geração em geração. Para Oliveira e Araújo (2007), as plantas medicinais são os meios mais antigos da humanidade para a prevenção, tratamento ou cura das doenças, sendo um meio alternativo eficiente, barato e difundido na cultura popular. Os autores também trazem, em seus estudos, que a utilização popular das ervas medicinais como alternativa ao tratamento das enfermidades apresenta poucas fontes de informação sobre os efeitos benéficos e maléficos, visto que, o uso inadequado de qualquer erva medicinal pode acarretar sérios danos à saúde. Portanto, observa-se a necessidade de conhecer as potencialidades das ervas medicinais, especialmente o capim-santo, as formas mais utilizadas pela população, os achados funcionais e terapêuticos na literatura.

Sousa, Silva e Viccini (2010) relataram que o capim-limão, por ter diversas formas de uso, é principalmente utilizado pela medicina popular sob forma de chá, que apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anti-herméticas. Contudo, para ampliar os conhecimentos sobre esta espécie são necessários estudos das peças da planta que comprovem os fins medicinais, e se há efeitos citotóxicos.

Estudar plantas medicinais e a importância da fitoterapia contribui para ampliar o conhecimento nas ciências da saúde, além de oferecer à população alternativas terapêuticas acessíveis. Alinhado aos objetivos da Política e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, esse estudo visa garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e o fortalecimento da indústria nacional (BRASIL, 2018).

Assim, busca-se identificar, na literatura, as atividades farmacológicas do *Cymbopogon citratus* nos diversos sistemas orgânicos do ser humano, além de descrever o potencial farmacológico e medicinal dos preparados de capim-santo mais comumente utilizados pela cultura popular. Nesse contexto, surge o questionamento: quais são as propriedades terapêuticas das folhas do *Cymbopogon citratus* e de que maneira elas são utilizadas popularmente?

Assim, este estudo busca identificar, na literatura, as atividades farmacológicas do *C. citratus*, além de descrever o potencial terapêutico e medicinal dos preparados de capim-santo mais comumente utilizados pela cultura popular. Para responder a essas questões, a pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de literatura narrativa. O objetivo é consolidar o conhecimento existente e explorar as propriedades terapêuticas das folhas de capim-santo, fornecendo uma visão crítica sobre seu uso popular e os potenciais benefícios e riscos associados ao seu emprego na saúde humana.

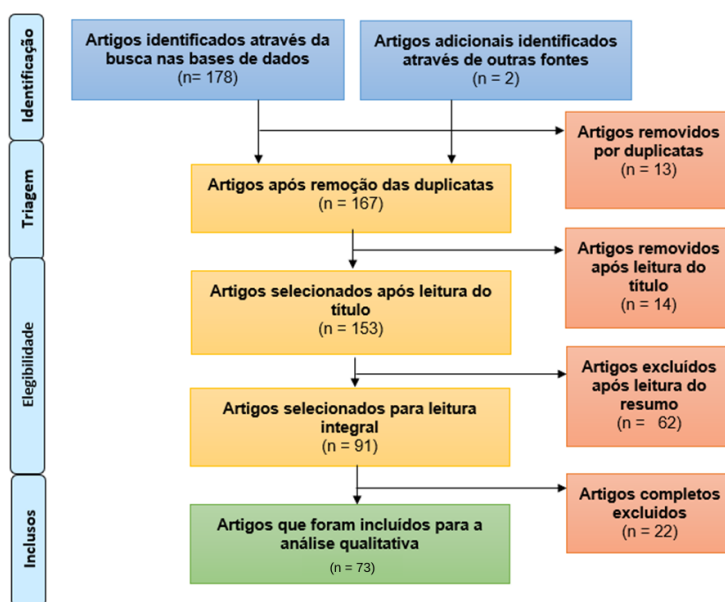
2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada a partir da busca nas bases de dados on-line, BVS-Lilacs, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico utilizando os seguintes descritores: *Cymbopogon citratus*, lemongrass, oil essencial, plantas medicinais, e combinações entre si, utilizando os descritores booleanos AND e OR.

Foram selecionados trabalhos publicados entre 2008 a 2024 nas línguas inglês, português e espanhol que focalizavam nos usos e efeitos de cunho medicinal-farmacológico da *C. citratus*. Foram considerados artigos originais, ensaios clínicos de teste da folha e do óleo essencial, e que continham assunto sobre o conhecimento e uso popular. Foram excluídas revisões de literatura e artigos que não apresentavam texto completo.

Foram encontrados 180 trabalhos, que passaram por uma triagem de remoção das duplicatas, e como refinamento de busca foi realizada a leitura dos títulos e resumos. Finalmente, para a seleção final dos trabalhos foi feita a leitura integral do total de 91 trabalhos. Após esta leitura foram excluídos 22 artigos, sendo selecionados para a análise final e composição desta revisão um total de 73 artigos completos (FIGURA 1).

Figura 1: Fluxograma (FLOWCHART) de busca e seleção dos artigos.



Adaptado de Mother D, Liberati A, Altman DG, The PRISMA Group. 2009.

Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dado os resultados obtidos, observa-se que boa parte dos estudos abordam sobre os efeitos antimicrobianos (bacteriostático e bactericida), antifúngico (fungiostático e fungicida), propriedades antiaterogênicas, antioxidantes e antitumorais. Contudo, para cada propriedade relatada, durante os testes foram utilizadas diversas formulações em diferentes concentrações, dentre elas: o óleo essencial, extratos aquosos e alcoólicos a base de óleo essencial, além de soluções, géis e cremes à base de óleo essencial.

3.1. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Li *et al.* (2017) investigaram a ação do óleo essencial de *C. citratus* (OE) e do citral (seu principal componente) em ratos submetidos ao estresse oxidativo e à hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol, ou APAP). Os ratos foram tratados durante duas semanas com OE (400mg/kg) e citral (240mg/kg) e induzidos a hepatotoxicidade por APAP (1000mg/kg). O APAP levou as alterações da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), no entanto, o OE e o citral tiveram pouco ou nenhum efeito sobre elas. Houve também a redução significativa da atividade de 6β-hidroxilação da testosterona (CYP3A), mas não teve efeito na atividade da glutatona s-transferase (GST) hepática. Então nota-se que embora tenham reduzido o estresse oxidativo no fígado, nem o OE ou o citral tiveram efeito significativo para a hepatotoxicidade induzida por APAP.

Silva *et al.* (2022) investigaram a capacidade do *C. citratus* de proteger os eritrócitos da peroxidação lipídica induzida *in vitro*. Os resultados mostraram que o extrato da planta foi eficaz na inibição da formação de produtos de peroxidação lipídica, sugerindo que *C. citratus* tem um forte potencial antioxidante.

Além do óleo essencial e do citral, Somparn *et al.* (2018) identificaram outros compostos polifenólicos presentes na *C. citratus* com efeitos antioxidantes, como rutina, isoquercetina, catequina e quercetina. A catequina demonstrou a capacidade de regular positivamente os receptores de LDL, aumentando a depuração do colesterol. A rutina, por sua vez, foi eficaz na redução dos níveis de lipídios plasmáticos e teciduais em ratos diabéticos, e, quando isolada ou combinada com lovastatina, diminuiu os níveis de colesterol total (CT) e LDL. A isoquercetina também se mostrou eficiente na redução do colesterol total e triglicerídeos em estudos com ratos e coelhos. Além das propriedades antioxidantes, o extrato aquoso de *C. citratus*, obtido pela decocção de toda a planta em uma proporção de 1g/10 mL de água destilada, apresentou a capacidade de reduzir o índice aterogênico e os níveis séricos de CT e LDL. Esses efeitos hipolipemiantes foram, pelo menos em parte, mediados pela influência na expressão gênica e proteica de SREBP1c e HMGR. Assim, os resultados sugerem que o consumo do extrato aquoso de *C. citratus* pode reduzir o índice aterogênico e aumentar a capacidade antioxidante, apontando seu potencial na diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares.

Kieling e Prudencio (2019) buscaram identificar qual método de preparo do capim-santo seria mais bem aceito pelo público. Além disso, investigaram a presença de atividade antioxidante no extrato aquoso, no pó liofilizado e no OE, todos obtidos a partir de folhas frescas, uma vez que o processo de secagem pode interferir nos compostos aromáticos. As formulações foram enriquecidas com suco de limão, a fim de aprimorar as características sensoriais e complementar os benefícios das misturas. Observou-se que a bebida preparada com pó liofilizado e suco de limão apresentou uma coloração visualmente mais atrativa em comparação com a bebida à base de extrato aquoso, embora este último tenha mostrado um teor de compostos fenólicos 20% maior. Por outro lado, a bebida à base de óleo essencial apresentou o maior teor fenólico total, indicando que os compostos bioativos e os componentes aromáticos estão mais concentrados no óleo essencial.

Entre os compostos fenólicos com propriedades antioxidantes presentes no extrato aquoso, destacam-se o ácido clorogênico, flavonoides e taninos. No entanto, a concentração

desses compostos pode variar de acordo com fatores como método de cultivo, irrigação, clima e tipo de solo. A análise mostrou que o conteúdo fenólico na mistura com o OE inibe mais eficazmente o radical DPPH em comparação com as preparações de extrato aquoso e pó liofilizado. Contudo, o extrato aquoso demonstrou maior inibição do radical ABTS, superando tanto o pó liofilizado quanto o OE.

Esses resultados corroboram os achados de Tavares *et al.* (2015), que também identificaram atividade antioxidante contra o DPPH no extrato aquoso obtido por decocção e infusão de folhas secas fragmentadas e pulverizadas. Além disso, esses extratos demonstraram capacidade de reduzir a formação de óxido nítrico (NO), contribuindo para suas propriedades anti-inflamatórias.

Bayala *et al.* (2018), ao comparar duas espécies de *Cymbopogon* (*C. citratus* e *C. giganteus*), constataram que ambas possuem atividade antioxidante. O *C. citratus* foi eficaz na inibição do radical DPPH, enquanto o *C. giganteus* apresentou maior capacidade de reduzir o radical ABTS. Em relação aos óleos essenciais (OE) das duas espécies, o β -cariofileno e o citral (82,5%), respectivamente, foram identificados como os principais responsáveis pela eliminação de radicais livres, sendo que o elevado teor de citral em *C. citratus* provavelmente contribui significativamente para sua atividade antioxidante. Além disso, a comparação entre os óleos essenciais das duas espécies demonstrou que *C. citratus* possui maior atividade inibitória sobre a lipoxigenase, com 98,2% de inibição a uma concentração de 0,8 mg/mL, em relação ao *C. giganteus*, que obteve 98,5% de inibição, mas em uma concentração 10 vezes maior. Esses resultados evidenciam a superioridade de *C. citratus* em termos de eficiência antioxidante em concentrações menores.

3.2. ATIVIDADES ANTIATERATOGÊNICA E HIPOTENSORA

Morgado *et al.* (2014) induziram a hiperlipidemia em ratos e avaliaram a eficiência dos extratos hidroalcoólicos de folhas secas das espécies *C. citratus* e *P. amboinicus*, avaliando os níveis plasmáticos de colesterol total (CT), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos (TG) em três momentos: pré-tratamento e aos 60 e 90 dias após o tratamento de indução. O resultado desta pesquisa revelou que o *C. citratus* apresentou mais componentes fitoquímicos, ao contrário de *P. amboinicus*. Além disso, foi observado que a presença destes compostos poderia explicar o efeito hipolipidêmico, presumidamente pela

atividade antioxidante, inibindo as espécies reativa a oxigênio (ROS), confirmando que o *C. citratus* possui maior efeito hipolipemiante.

Na hiperlipidemia induzida por dexametasona, que ocorre devido ao fato de que o tratamento com corticosteroides é conhecido por aumentar a secreção de VLDL pelo fígado e estimular sua formação no intestino, um estudo mostrou que o tratamento de animais com OE nas doses de 100 mg/kg e 200 mg/kg normalizou os níveis elevados de colesterol sérico e triglicerídeos, além de reduzir o índice aterogênico, apresentando efeitos comparáveis aos da atorvastatina (Kumar *et al.*, 2014).

Apoiando esses achados, Costa *et al.* (2011) também concluiu que a *C. citratus*, administrado continuamente em doses de 100 mg/kg, pode contribuir para a perda de peso. No entanto, o estudo alerta que doses superiores a 3500 mg/kg podem causar citotoxicidade. Batubara *et al.* (2015) acrescenta que a perda de peso também pode ser promovida por meio de aromaterapia, uma prática antiga que, além de proporcionar efeitos relaxantes e calmantes, pode inibir o apetite, oferecendo diversos benefícios à saúde.

No que diz respeito aos efeitos hipotensores, Devi *et al.* (2012) demonstraram que o citral e os extratos metanólicos das folhas e raízes de *C. citratus* induzem vasorrelaxamento por meio da via do NO e do bloqueio dos canais de cálcio. Já Bastos *et al.* (2010) destacaram que o citronelol provoca hipotensão ao atuar diretamente sobre o músculo liso vascular, promovendo vasodilatação. No entanto, esse efeito é associado à taquicardia, semelhante ao observado com o uso de nifedipina.

3.3. ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA, ANTITUMORAL E IMUNOMODULADOR

Bao *et al.* (2015) isolaram um polissacarídeo de *C. citratus* para analisar sua atividade antitumoral em ratos. O polissacarídeo continha glucose, ramnose, ribose, galactose, arabinose, xilose e manose. Contudo, em meio de cultura, esse polissacarídeo não conseguiu inibir a proliferação de células cancerígenas, porém quando as células cancerígenas S180 foram inoculadas, o polissacarídeo suprimiu o crescimento do tumor e melhorou os efeitos adversos nos ratos aumentando a imunidade, ativação dos linfócitos T e B estimulando secreção de algumas citocinas. Corroborando com Lee *et al.* (2003) que relataram que outros polissacarídeos podem inibir o crescimento destas células.

Mediesse *et al.* (2018) explorou o potencial uso de polissacarídeos de *K. grandifoliola* (KGF), *C. sanguinolenta* (CSF) e *C. citratus* (CCF) na prevenção da neuroinflamação crônica e

demonstrou que os extratos de KGF, CSF e CCF inibiram o efeito tóxico do LPS, aumentaram a proliferação de células cerebrais (U87-MG) e exerceram efeito anti-inflamatório regulando vários mediadores pró-inflamatórios (NO, ROS e citocinas pró-inflamatórias).

A supressão da proliferação de células cancerígenas é um importante fator ao tratamento do câncer, e os efeitos adversos desse procedimento podem levar ao desgaste emocional e físico do paciente. Diante disso, Bidinotto *et al.* (2011) indicaram que o OE de *C. Citratus* modulou precocemente os danos ao DNA, de ratos previamente tratados, revelando potencial anticarcinogênico contra a carcinogênese mamária.

Maruoka (2018) demonstrou que o OE de *C. citratus* e o citral inibiram, de forma dependente da dose, a proliferação e a sobrevivência das linhas celulares de câncer de pulmão de pequenas células (SCLC). Esse efeito ocorreu por meio da supressão da ativação constitutiva da tirosina quinase Src (Src-TK), resultando na inibição da atividade da proteína Stat3. Essa inibição levou à redução da expressão dos fatores antiapoptóticos Bcl-xL e Mcl-1, induzindo, assim, a apoptose. Como resultado, houve um declínio na proliferação e sobrevivência em todas as quatro linhas celulares de SCLC. Portanto, tanto o óleo essencial quanto o citral, isoladamente ou em combinação com agentes quimioterápicos, podem representar uma nova alternativa terapêutica para pacientes com câncer de pulmão de pequenas células.

No estudo de Pillion *et al.* (2017), a linhagem de linfoma não-Hodgkin demonstrou sensibilidade ao extrato etanólico da *C. citratus* não filtrado em concentrações inferiores a 0,05 mg/mL, enquanto a linhagem do linfoma de Hodgkin foi sensível a concentrações abaixo de 0,1 mg/mL. Ambas as linhagens de linfomas exibiram maior sensibilidade em comparação com *Camellia sinensis*, embora este último possa ser tóxico em doses elevadas.

Os imunomoduladores são agentes que podem estimular ou inibir a resposta imunológica do organismo. Bachiega e Sforcin (2011) investigaram a ação imunomoduladora de *C. citratus*, observando que, em estudos anteriores, essa planta demonstrou capacidade de inibir as interleucinas IL-1 β e IL-6. O estudo evidenciou que o citral pode estar envolvido como um fator anti-inflamatório, inibindo a produção dessas citocinas, dependendo da concentração utilizada.

Warad *et al.* (2013) relataram que o *C. citratus*, no tratamento da periodontite, auxilia na redução da inflamação e diminui os biofilmes de agentes bacterianos. Além disso, Watanabe *et al.* (2010) identificaram um efeito anti-inflamatório do *C. citratus* em um modelo

de ileíte crônica em camundongos, que ocorreu por meio da inibição dos linfócitos e da atenuação da regulação positiva das moléculas no intestino, além de modular a flora intestinal. Machado *et al.* (2015) também relataram efeitos anti-inflamatórios no tecido pulmonar, acompanhados da redução da produção de muco pelas células com o uso de *C. citratus*.

3.4. ATIVIDADES ANTIMICROBIANA, DESINFECTANTE E REPELENTE

Foram identificados 28 trabalhos que mencionam a *C. citratus* como um agente antimicrobiano promissor. Esses estudos revelaram que o *C. citratus* pode ser utilizado de diversas formas, incluindo extratos aquosos, etanólicos e clorofórmicos, além do óleo essencial obtido por hidrodestilação ou na fase de vapor. Cada uma dessas formulações apresenta diferentes concentrações que podem ser atribuídas a propriedades bacteriostáticas, bactericidas, fungistáticas e fungicidas.

Os resultados mostraram que o *C. citratus* é mais eficaz contra bactérias gram-positivas, apresentando melhores efeitos, seja de forma bactericida ou bacteriostática, dependendo da espécie em comparação. No entanto, algumas bactérias gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, mostraram resistência a algumas dessas formulações. Quanto ao fungo *Candida albicans*, as formulações demonstraram efeito fungicida, sendo a concentração um fator relevante para a eficácia. Observou-se também que os extratos à base de álcool ou metanol apresentaram melhor atividade antimicrobiana, dado que esses solventes possuem propriedades antimicrobianas.

No contexto da terapia antirretroviral, o OE de *C. citratus*, nas concentrações de 6 a 12 $\mu\text{g/mL}$, demonstrou um efeito inibitório acentuado na ligação da região de transcrição ativadora de RNA. Quando utilizado em doses de 12 a 25 $\mu\text{g/mL}$, o óleo essencial comprometeu a estabilidade do complexo de transcrição. Além disso, em uma concentração de 0,61 $\mu\text{g/mL}$, inibiu o crescimento celular em 50%, e a 0,65 $\mu\text{g/mL}$, reduziu a transcrição viral em 60%. Dessa forma, o óleo essencial pode interferir na transcrição do HIV, posicionando-se como uma fonte natural promissora de fármacos anti-HIV direcionados à função de transcrição. No que se refere ao tratamento da tuberculose, o extrato n-hexânico de *C. citratus* apresentou efeitos bacteriostáticos semelhantes aos da isoniazida, inibindo o crescimento da bactéria responsável pela tuberculose (Feriotto *et al.*, 2018; Mohamad *et al.*, 2018).

Adicionalmente, Ntonga *et al.* (2014) e Kimutai *et al.* (2017) relataram que *C. citratus* possui atividade inseticida e anti-biótica contra *Plasmodium falciparum*, larvas de *Anopheles funestus* e flebótomos adultos, como *Phlebotomus duboscqi*. O OE demonstrou maior mortalidade entre as larvas de *A. funestus*, enquanto sua eficácia contra *P. falciparum* está relacionada à alta proporção de citral, que inibe o crescimento do parasita por interferir na biossíntese do isoprenóide. Para os flebótomos adultos, foi observado que uma concentração de 1 mg/mL de óleo essencial proporcionou maior repelência em 3 horas. Pinto *et al.* (2015) avaliaram a atividade inseticida do óleo essencial contra a mosca doméstica e concluíram que essa eficácia está atribuída ao citral, com a mortalidade das moscas variando de acordo com a concentração aplicada. Além disso, Hanifah *et al.* (2011) identificaram propriedades acaricidas no capim-limão, que se mostrou tóxico aos artrópodes, evidenciando seu potencial como agente químico regulador.

3.5. ATIVIDADE NO SISTEMA GASTROINTESTINAL E RENAL

Fernandes *et al.* (2012) relataram que o OE de *C. citratus* apresenta efeito gastroprotetor contra lesões da mucosa induzidas por etanol e aspirina, pois aumenta a permeabilidade da mucosa. Contudo, esse efeito é vulnerável à indometacina, sendo mediado, em parte, por prostaglandinas endógenas. Essas descobertas sugerem que o OE pode ser um composto promissor para o desenvolvimento de novas terapias destinadas a combater gastropatias associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides.

Ullah *et al.* (2013) investigaram os efeitos protetores dos compostos de *C. citratus* sobre a toxicidade induzida por aminoglicosídeos e descobriram que o tratamento com o OE na dose de 200 mg/kg contribuiu para a manutenção dos parâmetros funcionais renais, reduzindo a nefrotoxicidade e prevenindo lesões renais induzidas por esses fármacos. Assim, o óleo essencial de *C. citratus* revelou-se um importante agente citoprotetor.

Complementando esses achados, Rahim *et al.* (2014) induziram citotoxicidade no fígado de ratos com peróxido de hidrogênio (H₂O₂ 0,5%), enquanto Amujal *et al.* (2018) provocaram dano hepático por nevirapina (36 mg/kg). Ambas as induções resultaram em alterações histopatológicas nos tecidos hepáticos. O tratamento com 100 mg/kg de extrato aquoso e 800 mg/kg de OE de *C. citratus* apresentou melhoria histológica nos hepatócitos, atenuando as lesões hepáticas e reduzindo significativamente os níveis de ALT, AST, ALP, LDH, TB e MDA. Ambas as formulações se mostraram eficazes como hepatoprotetores.

3.6. ATIVIDADES ANALGÉSICA, SEDATIVA, CALMANTE E RELAXANTE

Brito *et al.* (2013) observaram que o citronelol, um componente presente no capim-santo, possui efeito analgésico geral, pois reduz comportamentos nociceptivos em camundongos ao inibir mediadores periféricos e a ativação do sistema nervoso central (SNC), envolvendo diretamente áreas cerebrais responsáveis pela percepção da dor, em particular os receptores opióides centrais.

Umukoro *et al.* (2020) avaliaram os efeitos do extrato aquoso das folhas de *C. citratus* em camundongos expostos ao estresse social induzido. Os resultados indicaram que o tratamento com *C. citratus* atenuou as mudanças neurocomportamentais associadas ao estresse, como ansiedade e depressão, além de melhorar marcadores bioquímicos relacionados ao estresse oxidativo e inflamação.

Hacke *et al.* (2021) analisaram os efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores do *C. citratus*, citral e geraniol em convulsões induzidas por pentylenotetrazol em zebrafish. Os resultados mostraram que tanto o citral quanto o geraniol reduziram significativamente a atividade convulsiva, além de promoverem neuroproteção em modelos de epilepsia. Esses compostos demonstraram efeitos sedativos e protetores contra danos neuronais, sugerindo que *C. citratus* e seus componentes podem ser eficazes no controle de distúrbios do sistema nervoso central, como convulsões e epilepsia.

Amoateng *et al.* (2018) exploraram a utilização de medicamentos tradicionais e alternativos em Gana, focando em transtornos do sistema nervoso central e periférico. No estudo, o *C. citratus* é mencionado como sedativo, ansiolítico, anticonvulsivante e analgésico, com a infusão das folhas sendo a forma principal de preparo. Essa prática é corroborada por outras pesquisas no Brasil, que relatam o uso de infusões ou decocções do capim-santo para proporcionar efeitos calmantes e relaxantes, alívio de dores estomacais, desconfortos abdominais, náuseas e mal-estar.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho revisou as principais propriedades terapêuticas do *Cymbopogon citratus* conforme relatado na literatura. Entre as diversas propriedades mencionadas, destaca-se a atividade antimicrobiana, especialmente em um contexto de crescente resistência microbiana. Essa planta e seus compostos podem atuar como potenciais sinergistas de antimicrobianos já em uso ou até mesmo como alternativas substitutivas em terapias

antimicrobianas. Além disso, foram ressaltadas suas ações antioxidante, antiaterogênica e hipotensora, que contribuem para a redução do estresse oxidativo e a diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos no sangue. O *C. citratus* também apresenta efeitos protetores sobre o trato gastrointestinal e renal.

As propriedades calmantes, relaxantes e sedativas do capim-santo são amplamente reconhecidas pela população, sendo o chá preparado por decocção ou infusão a forma mais comum de uso. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de ação, segurança e eficácia do *C. citratus*, além de padronizar os princípios ativos presentes em suas folhas.

REFERÊNCIAS

- AMOATENG, P.; QUANSAH, E.; KARIKARI, T. K.; ASASE, A.; OSEI-SAFO, D.; KUKUIA, K. K. E.; AMPONSAH, I. K.; NYARKO, A. K. Medicinal plants used in the treatment of mental and neurological disorders in Ghana. **Evid. Based Complement. Altern. Med.**, v. 2018, n. 1, p. 8590381, 2018.
- BAO, X. -L.; YUAN, H. -H.; WANG, C. -Z.; FAN, W.; LAN, M. -B. Polysaccharides from *Cymbopogon citratus* with antitumor and immunomodulatory activity. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 1, p. 117-124, 2015.
- BACHIEGA, T. F.; SFORCIN, J. M. Lemongrass and citral effect on cytokines production by murine macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 909-913, 2011.
- BASTOS, J. F. A.; MOREIRA, Í. J. A.; RIBEIRO, T. P.; MEDEIROS, I. A.; ANTONIOLLI, A. R.; DE SOUSA, D. P.; SANTOS, M. R. V. Hypotensive and vasorelaxant effects of citronellol, a monoterpene alcohol, in rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 106, n. 4, p. 331-337, 2010.
- BATUBARA, I.; SUPARTO, I. H.; SA'DIAH, S.; MATSUOKA, R.; MITSUNAGA, T. Effects of inhaled citronella oil and related compounds on rat body weight and brown adipose tissue sympathetic nerve. **Nutrients**, v. 7, n. 3, p. 1859-1870, 2015.
- BAYALA, I. H. N.; BASSOLE, I. H. N.; MAQDASY, S.; BARON, S.; SIMPORE, J.; LOBACCARO, J.-M. A. *Cymbopogon citratus* and *Cymbopogon giganteus* essential oils have cytotoxic effects on tumor cell cultures: identification of citral as a new putative anti-proliferative molecule. **Biochimie**, v. 153, p. 162-170, 2018.
- BIDINOTTO, L. T.; COSTA, C. A. R. A.; SALVADORI, D. M. F.; COSTA, M.; RODRIGUES, M. A. M.; BARBISAN, L. F. Protective effects of lemongrass (*Cymbopogon citratus* STAPP) essential oil on DNA damage and carcinogenesis in female Balb/C mice. **Journal of Applied Toxicology**, v. 31, n. 6, p. 536-544, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRITO, R. G.; SANTOS, P. L.; PRADO, D. S.; SANTANA, M. T.; ARAÚJO, A. A. S.; BONJARDIM, L. R.; SANTOS, M. R. V.; LUCCA JÚNIOR, W. de; OLIVEIRA, A. P.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Citronellol reduces orofacial nociceptive behaviour in mice—evidence of involvement of retrosplenial cortex and periaqueductal grey areas. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 112, n. 4, p. 215-221, 2013.

COSTA, C. A. R. A.; KOHN, D. O.; LIMA, V. M.; GARGANO, A. C.; FLÓRIO, J. C.; COSTA, M. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 828-836, 2011.

COTINGUIBA, G. G.; SILVA, J. R. N.; AZEVEDO, R. R. S.; ROCHA, T. J. M.; SANTOS, A. F. Método de avaliação da defesa antioxidante: uma revisão de literatura. **J. Health Sci.**, v. 15, n. 3, 2015.

DEVI, R. C.; SIM, S. M.; ISMAIL, R. Effect of *Cymbopogon citratus* and citral on vascular smooth muscle of the isolated thoracic rat aorta. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, n. 1, p. 539475, 2012.

FERIOTTO, G.; MARCHETTI, N.; COSTA, V.; BENINATI, S.; TAGLIATI, F.; MISCHIATI, C. Chemical composition of essential oils from *Thymus vulgaris*, *Cymbopogon citratus*, and *Rosmarinus officinalis*, and their effects on the HIV-1 Tat protein function. **Chemistry & Biodiversity**, v. 15, n. 2, p. e1700436, 2018.

FERNANDES, C. N.; DE SOUZA, H. F.; DE OLIVEIRA, G.; COSTA, J. G. M.; KERNTOPF, M. R.; CAMPOS, A. R. Investigation of the mechanisms underlying the gastroprotective effect of *Cymbopogon citratus* essential oil. **Journal of Young Pharmacists**, v. 4, n. 1, p. 28-32, 2012.

HACKE, A. C. M.; MIYOSHI, E.; MARQUES, J. A.; PEREIRA, R. P. *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, citral e geraniol apresentam efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores em convulsões induzidas por pentilenotetrazol em peixe-zebra. **J. Etnofarmacol.**, v. 275, p. 114142, 15 jul. 2021. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114142.

HANIFAH, A. L.; AWANG, S. H.; MING, H. T.; ABIDIN, S. Z.; OMAR, M. H. Acaricidal activity of *Cymbopogon citratus* and *Azadirachta indica* against house dust mites. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, n. 5, p. 365-369, 2011.

LI, C. C.; YU, H. F.; CHANG, C. H.; LIU, Y. T.; YAO, H. T. Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. **J. Food Drug Anal.**, v. 26, n. 1, p. 432-438, jan. 2018.

KIELING, D. D.; PRUDENCIO, S. H. Blends of lemongrass derivatives and lime for the preparation of mixed beverages: antioxidant, physicochemical, and sensory

- properties. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 99, n. 3, p. 1302-1310, fev. 2019.
- KIMUTAI, A.; NGEIYWA, M.; MULAA, M.; NJAGI, P. G. N.; INGONGA, J.; NYAMWAMU, L. B.; OMBATI, C.; NGUMBI, P. Repellent effects of the essential oils of *Cymbopogon citratus* and *Tagetes minuta* on the sandfly, *Phlebotomus duboscqi*. **BMC Research Notes**, v. 10, p. 1-9, 2017.
- KUMAR, V. R. S.; INAMDAR, M. N.; NAYEEMUNNISA; VISWANATHA, G. L. Protective effect of lemongrass oil against dexamethasone induced hyperlipidemia in rats: possible role of decreased lecithin cholesterol acetyl transferase activity. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 4, n. 8, p. 658-660, 2011.
- LEE, Y. -L.; KIM, H. -J.; LEE, M. -S.; KIM, J. -M.; HAN, J. -S.; HONG, E. -K.; KWON, M. -S.; LEE, M. -J. Oral administration of *Agaricus blazei* (H1 strain) inhibited tumor growth in a sarcoma 180 inoculation model. **Experimental Animals**, v. 52, n. 5, p. 371-375, 2003.
- MACHADO, M. S.; SILVA, H. B. F.; RIOS, R.; OLIVEIRA, A. P.; CARNEIRO, N. V. Q.; COSTA, R. S.; ALVES, W. S.; SOUZA, F. L. M.; VELOZO, E. S.; SOUZA, S. A.; SILVA, T. M. S.; SILVA, M. L.; PONTES-DE-CARVALHO, L. C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; FIGUEIREDO, C. A. The anti-allergic activity of *Cymbopogon citratus* is mediated via inhibition of nuclear factor kappa B (NF- κ B) activation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 168, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0702-8>.
- MARUOKA, T.; KITANAKA, A.; KUBOTA, Y.; YAMAOKA, G.; KAMEDA, T.; IMATAKI, O.; DOBASHI, H.; BANDO, S.; KADOWAKI, N.; TANAKA, T. Lemongrass essential oil and citral inhibit Src/Stat3 activity and suppress the proliferation/survival of small-cell lung cancer cells, alone or in combination with chemotherapeutic agents. **International Journal of Oncology**, v. 52, n. 5, p. 1738-1748, 2018.
- MEDIESSE, F. K.; BOUDJEKO, T.; HASITHA, A.; GANGADHAR, M.; MBACHAM, W. F.; YOGESWARI, P. Inhibition of lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammatory response by polysaccharide fractions of *Khaya grandifoliola* (CDC) stem bark, *Cryptolepis sanguinolenta* (Lindl.) Schltr and *Cymbopogon citratus* Stapf leaves in raw 264.7 macrophages and U87 glioblastoma cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, p. 1-9, 2018.
- MOHAMAD, S.; ISMAIL, N. N.; PARUMASIVAM, T.; IBRAHIM, P.; OSMAN, H.; WAHAB, H. A. Antituberculosis activity, phytochemical identification of *Costus speciosus* (J. Koenig) Sm., *Cymbopogon citratus* (DC. Ex Nees) Stapf., and *Tabernaemontana coronaria* (L.) Willd. and their effects on the growth kinetics and cellular integrity of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, p. 1-14, 2018.
- MORGADO, E. B.; MADARIAGA, Y. G.; TOLEDO, D. B.; ROMÁN, R. E.; CÁCERES, B. A.; MACHADO, F. B. Evaluación del potencial hipolipemiante das plantas medicinales en un modelo de

- hiperlipidemia crônica. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 19, n. 3, p. 133-143, 2014.
- NTONGA, P. A.; BALDOVINI, N.; MOURAY, E.; MAMBU, L.; BELONG, P.; GRELLIER, P. Activity of *Ocimum basilicum*, *Ocimum canum*, and *Cymbopogon citratus* essential oils against *Plasmodium falciparum* and mature-stage larvae of *Anopheles funestus* ss. **Parasite**, v. 21, 2014.
- OLIVEIRA, C. J.; ARAÚJO, T. L. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 1, p. 93-105, 2007.
- PHILION, C.; MA, D.; RUVINOV, I.; MANSOUR, F.; PIGNANELLI, C.; NOEL, M.; SALEEM, A.; ARNASON, J.; RODRIGUES, M.; SINGH, I.; ROPAT, J.; PANDEY, S. *Cymbopogon citratus* and *Camellia sinensis* extracts selectively induce apoptosis in cancer cells and reduce growth of lymphoma xenografts in vivo. **Oncotarget**, v. 8, n. 67, p. 110756, 2017.
- RAHIM, S. M.; TAHA, E. M.; AL-JANABI, M. S.; AL-DOURI, B. I.; SIMON, K. D.; MAZLAN, A. G. Hepatoprotective effect of *Cymbopogon citratus* aqueous extract against hydrogen peroxide-induced liver injury in male rats. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 11, n. 2, p. 447-451, 2014.
- SILVA, L.; RECK, R.; FONSECA, F. Desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas a partir de capim-limão (*Cymbopogon citratus*). **Saúde e Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar**, v. 5, n. 2, p. 82-92, 16 dez. 2016.
- SILVA, O. E. F.; SOARES, J. C. M.; VALDEZ, A.; DA SILVA FERREIRA, M. V.; DA SILVA CECIM, M. *Cymbopogon citratus* protects erythrocytes from lipid peroxidation in vitro. **Cardiovascular Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 166-169, 2022.
- SOMPARN, N.; SAENTHAWEEUK, S.; NAOWABOOT, J.; THAEOMOR, A.; KUKONGVIRIYAPAN, V. Effect of lemongrass water extract supplementation on atherogenic index and antioxidant status in rats. **Acta Pharm.**, v. 68, n. 2, p. 185-197, 1 jun. 2018.
- SOUSA, S. M.; SILVA, P. S.; VICCINI, L. F. Citogenotoxicidade de extratos aquosos de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf (capim-limão) em sistemas de testes vegetais. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 2, p. 305-311, junho de 2010.
- TAVARES, F.; COSTA, G.; FRANCISCO, V.; LIBERAL, J.; FIGUEIRINHA, A.; LOPES, M. C.; CRUZ, M. T.; BATISTA, M. T. *Cymbopogon citratus* industrial waste as a potential source of bioactive compounds. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 95, n. 13, p. 2652-2659, out. 2015.
- ULLAH, N.; KHAN, M. A.; KHAN, T.; AHMAD, W. *Cymbopogon citratus* protects against the renal injury induced by toxic doses of aminoglycosides in rabbits. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. 2, p. 241, 2013.

- UMUKORO, S.; BEN-AZU, B.; AJAYI, A. M.; ADEBESINA, A.; EMOKPAE, O. Extrato aquoso da folha de *Cymbopogon citratus* atenua alterações neurocomportamentais e bioquímicas induzidas pelo estresse de derrota social em camundongos. **Chin. Herb. Med.**, v. 12, n. 3, p. 303-309, jul. 2020. DOI: 10.1016/j.chmed.2020.01.002.
- WARAD, S. B.; KOLAR, S. S.; KALBURGI, V.; KALBURGI, N. B. Lemongrass essential oil gel as a local drug delivery agent for the treatment of periodontitis. **Ancient Science of Life**, v. 32, n. 4, p. 205-211, 2013.
- WATANABE, C.; HOKARI, R.; KOMOTO, S.; KURIHARA, C.; OKADA, Y.; MATSUNAGA, H.; TAKEBAYASHI, K.; KAWAGUCHI, A.; NAGAO, S.; TSUZUKI, Y.; YOKOYAMA, H.; HIBI, T.; MIURA, S. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) ameliorates murine spontaneous ileitis by decreasing lymphocyte recruitment to the inflamed intestine. **Microcirculation**, v. 17, n. 5, p. 321-332, 2010.

CAPÍTULO XXXI

EFEITOS BENÉFICOS DO *CROTON LECHLERI* MULL. ARG.: UMA REVISÃO NARRATIVA

BENEFICIAL EFFECTS OF *CROTON LECHLERI* MULL. ARG.: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-31

Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos¹
Madna Costa Freitas²
Iara Késsila Milhome Vasconcelos³
Renê Felipe de Freitas⁴
Pedro Otávio de Freitas Alves⁵
Gislei Frota Aragão⁶

¹ Doutoranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

² Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

³ Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁵ Graduando do curso de Educação Física. Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁶ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

Croton lechleri Mull. Arg., conhecido como "sangue de dragão", é uma planta amazônica amplamente utilizada na medicina tradicional para tratar inflamações, feridas e distúrbios gastrointestinais. Este estudo é uma revisão narrativa que explora os benefícios fisiológicos e terapêuticos da planta. A metodologia incluiu a busca em bases de dados como *PubMed* e *Web of Science*, utilizando descritores relacionados à planta. Dos 12 estudos selecionados, os resultados demonstram que o látex de *Croton lechleri* tem potencial terapêutico significativo. Ele foi eficaz no tratamento de condições inflamatórias, como artrite e lúpus, além de ser amplamente utilizado para cicatrização de feridas. Propriedades antioxidantes foram observadas em estudos *in vitro*, com o látex mostrando capacidade de neutralizar radicais livres e reduzir o estresse oxidativo, o que pode ser benéfico em condições relacionadas a doenças cardiovasculares. Além disso, a taspina foi identificada como o principal agente responsável pelas atividades antitumorais e cicatrizantes, mostrando capacidade de induzir apoptose em células tumorais. Estudos também relataram atividade antimicrobiana, sugerindo seu uso potencial contra infecções bacterianas e virais. A

discussão reforça a necessidade de mais investigações para consolidar o uso clínico da planta, especialmente quanto à dosagem e segurança. Dessa forma, os achados nesse estudo indicam que, apesar do vasto potencial terapêutico, a literatura ainda é limitada, o que destaca a importância de estudos mais abrangentes.

Palavras-chave: *Croton lechleri*. Propriedades anti-inflamatórias. Antioxidantes. Taspina.

ABSTRACT

Croton lechleri Mull. Arg., known as "dragon's blood," is an Amazonian plant widely used in traditional medicine to treat inflammation, wounds, and gastrointestinal disorders. This study is a narrative review that explores the physiological and therapeutic benefits of the plant. The methodology included searches in databases such as *PubMed* and *Web of Science*, using descriptors related to the plant. From the 12 selected studies, the results demonstrate that the latex of *Croton lechleri* has significant therapeutic potential. It was effective in treating inflammatory conditions such as arthritis and lupus, as well as being widely used for wound healing. Antioxidant properties were observed in *in vitro* studies, with the latex showing the ability to



neutralize free radicals and reduce oxidative stress, which may be beneficial in conditions related to cardiovascular diseases. Additionally, taspine was identified as the main agent responsible for the plant's antitumor and healing activities, showing the ability to induce apoptosis in tumor cells. Studies also reported antimicrobial activity, suggesting its potential use against bacterial and viral infections. The discussion emphasizes the need

for further investigations to consolidate the clinical use of the plant, particularly regarding dosage and safety. Thus, the findings of this study indicate that, despite its vast therapeutic potential, the literature is still limited, highlighting the importance of more comprehensive studies.

Keywords: Croton lechleri. Anti-inflammatory properties. Antioxidants. Taspine.

1. INTRODUÇÃO

Croton lechleri Mull. Arg., popularmente conhecido como "sangue de dragão", é uma árvore tropical da família *Euphorbiaceae*, amplamente encontrada na região amazônica, especialmente em países como Peru, Equador, Colômbia e Brasil. A planta é caracterizada pelo seu látex vermelho, utilizado tradicionalmente por diversas culturas indígenas da América do Sul para o tratamento de feridas, infecções, inflamações, distúrbios gastrointestinais e condições respiratórias (Tzintzarov *et al.*, 2024). A medicina popular também tem empregado o látex para aliviar sintomas de diarreia, gastrite e até problemas respiratórios, como a asma, destacando-se como um importante recurso na farmacopéia tradicional de várias comunidades amazônicas (Jones, 2003).

A composição química de *Croton lechleri* é rica em compostos bioativos que apresentam atividades anti-inflamatória e cicatrizante significativa. Além disso, o látex é fonte de compostos com propriedades antioxidantes e antivirais e que demonstram atividade antimicrobiana. Esses constituintes tornam *C. lechleri* uma planta de grande interesse farmacológico, com potencial terapêutico em diversas áreas da medicina moderna (Peres *et al.*, 2023).

O crescente número de estudos sobre *C. lechleri* reflete a busca por novas alternativas terapêuticas que possam substituir ou complementar tratamentos convencionais. No entanto, embora haja uma vasta tradição de uso dessa planta na medicina popular, é necessário consolidar e integrar esse conhecimento com evidências científicas modernas. A identificação de mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança e dosagem adequada é essencial para validar e regulamentar o uso de derivados de *C. lechleri* na medicina ocidental.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura disponível sobre os benefícios fisiológicos e terapêuticos de *Croton*

lechleri Mull. Arg. A revisão se concentra em destacar os principais compostos bioativos da planta e suas propriedades farmacológicas.

2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa sobre os benefícios do *Croton lechleri* Mull. Arg. Para isso, foi realizado uma busca em duas bases de dados, PubMed/MEDLINE e *Web of Science* com a seguinte estratégia de descritores: “*Croton lechleri* Mull. Arg” AND “*health benefits*”; “*Croton lechleri* Mull. Arg” AND “*health*” e “*Croton lechleri* Mull. Arg” AND “*physiological properties*”.

O período de publicação para escolha dos trabalhos não foi determinado, visto que não existe muita pesquisa publicada referente a planta *Croton lechleri*. Foi escolhido apenas trabalhos escritos em inglês e/ou português.

2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Este estudo incorporou artigos relevantes ao tópico proposto e não houve restrições quanto ao tipo de estudo escolhido, sendo incluídos ensaios pré-clínicos e/ou artigos de revisão. Os registros foram avaliados para inclusão com base nos seguintes critérios: (1) extratos da planta ou composto ativo único, mas não uma mistura de plantas diferentes; (2) apenas referente a espécie da planta *Croton lechleri*; (3) trabalhos que avaliaram efeitos benéficos da planta. Foram excluídos trabalhos que abordaram outras espécies de plantas, que não falaram dos efeitos benéficos e/ou e artigos publicados em outras línguas que não fossem inglês e português.

2.2. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A primeira seleção foi feita com base na leitura do título e do resumo. Posteriormente, uma filtragem adicional foi realizada lendo cada texto completo para verificar sua inclusão na seleção final. Ao final, foram achados 12 trabalhos (7 na PubMed e 6 na *Web of Science*) os quais foram utilizados para escrita dos resultados e discussão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. CROTON LECHLERI MULL. ARG

O *Croton lechleri* Mull. Arg. é uma espécie vegetal proeminente nativa de várias regiões da América do Sul e partes da África, conhecida por sua versatilidade e propriedades medicinais. No Brasil, esta planta floresce principalmente nos estados do norte, incluindo

Amazonas, Rondônia e Acre, onde o clima e as condições ambientais favorecem seu crescimento. Essa espécie faz parte da família *Euphorbiaceae*, e pertence ao gênero *Croton*, o segundo maior gênero deste grupo. O gênero *Croton* compreende mais de 700 espécies diferentes, e o Brasil abriga aproximadamente 300 delas, muitas das quais desempenham papéis ecológicos e farmacológicos significativos (Azevedo *et al.*, 2008; Horto Didático, 2020).

Esta espécie de planta em particular tende a crescer abundantemente perto de margens de rios devido à sua preferência por ambientes úmidos e ricos em água. Seu *habitat* natural nessas regiões fornece a umidade necessária para o crescimento ideal, e esta característica fez com que seja comum encontrar essa espécie longo de córregos e rios em áreas com alta pluviosidade. O ciclo de vida do *Croton lechleri* varia de 5 a 20 anos, e é durante esse período que ele produz suas flores características. O período de floração desta planta coincide com a estação chuvosa, o que apoia ainda mais seu rápido desenvolvimento e reprodução (Azevedo *et al.*, 2008).

Uma das principais características da espécie é o tamanho pequeno da sua semente que são facilmente transportadas pelo vento e pela água, o que facilita muito a propagação da planta em vários terrenos, particularmente em regiões propensas a chuvas fortes e movimento de água. Este mecanismo natural de dispersão permitiu que a planta se estabelecesse de forma rápida e eficiente em diversos ecossistemas. Além disso, a adaptabilidade do *Croton lechleri* a diferentes condições ambientais, combinada com sua capacidade de se reproduzir rapidamente, o torna uma espécie integral na biodiversidade das regiões onde é encontrado (Horto Didático, 2020).

3.1.1. Partes da planta e seus usos

Diferentes partes da planta podem ser utilizadas com base em seus benefícios específicos e propriedades medicinais (Figura 1). O látex, extraído dos troncos da árvore, é o componente mais amplamente pesquisado e usado. Comunidades indígenas em países como Peru, Bolívia e Brasil há muito tempo usam o látex por seus efeitos terapêuticos, esses apoiados por práticas tradicionais sendo confirmadas ao longo do tempo (Rios; Junior, 2011).

Figura 1: Resumo de alguns usos da planta *Croton Lechleri* Mull. Arg.

Parte da planta	Forma	Categoria do uso	Uso
-	-	Cosmético	Esfoliante, antiacne, recuperação de feridas pós-operatório e manchas de pele.
Caule	Infusão	Medicinal	Contra febres.
Caule	Látex	Medicinal	Vulnerário, antiviral, hemostático, anti-diabético, anti-hipertensivo, anti-cancerígeno, antiinflamatório, anti-séptico vaginal; indicações em casos de fraturas, úlceras gástricas e intestinais, câncer, diarreia, faringite, amigdalite, malária, tumores, anemia, leucorréia, inflamações dérmicas, reumatismo, hemorróidas, contra fungos; apresenta efeito contraceptivo, atividade contra vírus respiratório sincicial, influenza, parainfluenza, hepatite e herpes.
Caule	Resina	Medicinal	Misturada com o chá de tanchagem em forma de duchas é usada contra gonorréia; utilizada externamente como cicatrizante de lesões e feridas e internamente para tratar úlceras, hemorragias e vários problemas do sangue; usada para aliviar a dor após extração dentária; combate fungos da pele e bactérias causadoras de diarreia em pacientes com AIDS.
Folha	Infusão	Medicinal	Combate febres.
Folha	Outra	Medicinal	Trituradas em água são usadas nas infecções da derme.
Raiz	Infusão	Medicinal	Contra febres.

Fonte: RIOS; JUNIOR, 2011.

O látex é colhido usando um método de extração de "espinha de peixe", permitindo que o material seja removido sem cortar a árvore inteira — apenas seus troncos são explorados. Essa técnica permite um uso mais sustentável e economicamente viável do látex. Além disso, é importante garantir que a árvore atinja um tamanho apropriado antes de iniciar a extração da resina. Acredita-se que o período ideal para coleta do látex seja a cada seis meses, embora esse intervalo seja baseado em conhecimento empírico (Azevedo *et al.*, 2008).

3.1.2. Composição química

Os principais compostos presentes no látex do *Croton lechleri* incluem os polifenóis, diterpenos e alcaloides. Entre os polifenóis, os mais notáveis são protocianidinas, catequinas e epicatequinas, enquanto a taspina é o alcaloide presente em maior concentração. Muitas das propriedades medicinais atribuídas à planta podem estar ligadas a esses compostos específicos (Rios; Junior, 2011; Rossi *et al.*, 2013).

Protocianidinas, catequinas e epicatequinas são compostos fenólicos caracterizados por anéis aromáticos ligados a grupos hidroxila em sua estrutura química. Nas plantas, esses compostos desempenham importantes papéis de defesa, protegendo contra fungos e vírus, agindo como repelentes naturais e influenciando a cor e o sabor da planta. Catequinas e epicatequinas são monômeros flavonoides que diferem com base em sua isomerização — catequinas estando na forma trans e epicatequinas na forma cis (Arnosó; Da Costa; Schmidt, 2019).

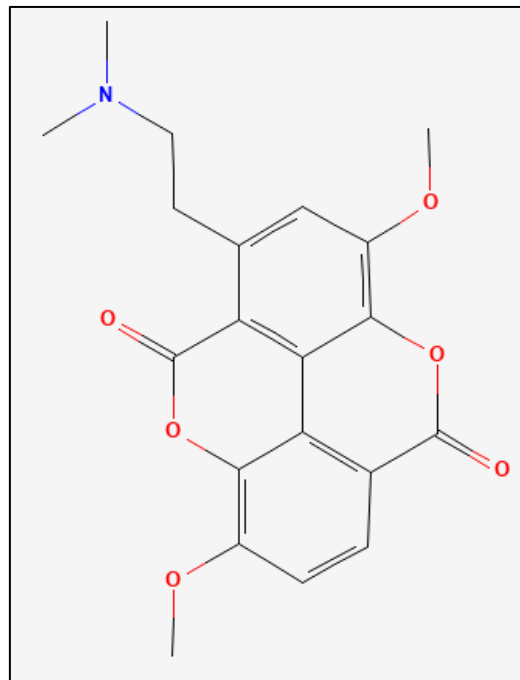
Quando esses monômeros flavonoides se combinam, eles formam protoantocianidinas. Por meio da despolimerização, eles podem se decompor em protocianidinas, dependendo do grau de fragmentação do polímero. Tanto os compostos originais quanto seus produtos de despolimerização exibem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, contribuindo para suas aplicações terapêuticas (Arnosó; Da Costa; Schmidt, 2019).

3.2. EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Estudos conduzidos no Canadá e no Brasil demonstraram que o látex do *Croton lechleri* possui propriedades anti-inflamatórias. Este látex natural já está sendo usado para tratar condições como artrite reumatoide e lúpus (Azevedo *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2013). Também é aplicado em casos de inflamações cutâneas e vaginais, faringite e amigdalite, onde diferentes formas de administração são recomendadas dependendo da condição, incluindo aplicações orais ou tópicas (Rios; Junior, 2011).

Um dos principais compostos ativos da planta é a taspina pertencente ao grupo dos alcaloides. Alcaloides são aminas cíclicas contendo nitrogênio com anéis heterocíclicos. A estrutura química específica da taspina é ilustrada na Figura 2 (NCBI, 2022). Este alcaloide é considerado o principal agente responsável pelos efeitos anti-inflamatórios da planta (Huber, 2010).

Figura 2: Estrutura química da taspina.



Fonte: NCBI, 2022.

Além de sua ação anti-inflamatória, a taspina tem sido associada a outros benefícios medicinais, como promover a cicatrização de feridas e exibir atividade antitumoral (Huber, 2010). Essas diversas propriedades fazem dela um composto significativo no estudo de remédios naturais derivados do *Croton lechleri*.

3.3. EFEITOS ANTIOXIDANTES

Esta planta também é conhecida por suas propriedades antioxidantes, que são amplamente atribuídas aos polifenóis em sua composição, incluindo proantocianidinas. As proantocianidinas, classificadas como flavonoides oligoméricos, possuem grupos fenólicos que auxiliam na neutralização de radicais livres, ajudando assim a diminuir o estresse oxidativo (Gupta; Bleakley; Gupta, 2007). Além disso, esses compostos exibem efeitos antioxidantes no cólon, onde sua baixa solubilidade em água permite que cheguem ao intestino em uma forma quase intacta, aumentando sua ação antioxidante (Zeng *et al.*, 2020).

A estrutura química das proantocianidinas explica os seus mecanismos antioxidantes: 1) sua forte reatividade como doadores de elétrons ou de íons de hidrogênio, 2) sua capacidade de estabilizar elétrons desemparelhados, e 3) sua capacidade de quelar metais e íons de transição (Yang *et al.*, 2018). Em um estudo realizado por Escobar *et al.* (2018), a estabilidade molecular e a atividade antioxidante do *Croton lechleri* foram analisadas. Os

pesquisadores observaram que a planta manteve alto potencial antioxidante e estrutura molecular estável em diferentes temperaturas e níveis de umidade durante um período de armazenamento de 39 dias.

Chen *et al.* (2021) demonstraram resultados *in vitro* promissores usando o *Croton lechleri* Mull. Arg. Sua pesquisa mostrou a capacidade da planta de inibir a glicação da albumina sérica bovina e fornecer proteção contra a oxidação do LDL colesterol. Eles também investigaram seus efeitos na viabilidade celular e na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), confirmando forte atividade antioxidante. Essas descobertas destacam o potencial da planta na prevenção ou tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo e problemas cardiovasculares (Chen *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2013).

3.4. OUTROS EFEITOS FISIOLÓGICOS

A espécie *Croton lechleri* Mull. Arg. exibe uma ampla gama de efeitos biológicos, incluindo atividade antiulcerosa (usada no tratamento de úlceras gástricas), antitumoral, antinociceptiva, antidiarreica, anticâncer, antibacteriana, antiglicação e antivirais, entre outras (Chen *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2013). Um estudo conduzido no Acre identificou vários fungos, como *Phormopsis* e *Penicillium*, isolados do *Croton lechleri* que apresentaram atividade antibacteriana significativa (Vargas *et al.*, 2018).

Outras pesquisas também destacam a capacidade antitumoral da planta, atribuída à taspina, composto presente em abundância no Croton. Foi demonstrado que a taspina induz a apoptose ao abrir canais mitocondriais, levando à liberação do citocromo C, que desencadeia a morte celular (Huber, 2010). Além disso, o látex da planta é tradicionalmente usado na cultura indígena da Amazônia para tratar várias formas de diarreia e cólera. No Peru, é empregado para curar fraturas ósseas, hemorroidas e leucorreia (Gupta; Bleakley; Gupta, 2007).

No estudo *in vitro* de Frolidi *et al.* (2009), os autores demonstraram que o *Croton lechleri* promove a contração em células musculares lisas de tecidos vasculares e gástricos de ratos. Esse efeito foi dependente da dose, sugerindo a presença de compostos estimulantes musculares ativos na planta (Frolidi *et al.*, 2009). A ação vasoconstritora pode contribuir para seus efeitos de reparo tecidual e antiúlcera. Pesquisas conduzidas na Universidade Federal do Acre confirmaram essas propriedades curativas e antiúlcera por meio de experimentos com animais (Vargas *et al.*, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o *Croton lechleri* Mull. Arg. exibe uma ampla gama de efeitos benéficos, incluindo atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antitumorais e antibacterianas, tornando-se um recurso valioso para uso medicinal. O látex da planta é rico em polifenóis e alcaloides como a taspina, que tem o potencial significativo para diversas aplicações terapêuticas. Apesar desses atributos promissores, a literatura atual sobre *Croton lechleri* é limitada. Poucos estudos exploraram completamente o espectro completo de suas atividades biológicas, deixando muitos aspectos da planta e seus papéis específicos na saúde pouco pesquisados. Há uma clara necessidade de pesquisas mais abrangentes, particularmente com foco nas diferentes partes da planta, seus componentes bioativos específicos e seu impacto mais na saúde humana.

REFERÊNCIAS

- ARNOSO, Bernardo Junqueira de Moraes; DA COSTA, Giselle França; SCHMIDT, Betina. Biodisponibilidade e classificação de compostos fenólicos. **Nutrição Brasil**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 39–48, 2019. ISSN: 1677-0234. DOI: 10.33233/nb.v18i1.1432.
- AZEVEDO, Kelceane; ALECHANDRE, Andréa; LIMA, Ádila; CAMPOS, Carlos Alberto; COSTA, Jozelice; PEREIRA, Maria Aparecida; LEITE, Arthur; MELO, Tadeu; DE LIMA, Amilton. **Guia para a extração de sangue de grado (Croton lechleri Müll. Arg.): Recomendações técnicas para a extração de látex de sangue de grado (Sangue de Dragão)**. 1. ed., Rio Branco (AC): Instituto de pesquisa ambiental da Amazônia (IPAM)/Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (USAID), 2008.
- CHEN, Zheng; BERTIN, Riccardo; MARIN, Raffaella; MEDJIOFACK DJEUJO, Francine; FROLDI, Guglielmina. Effects of *Croton lechleri* sap (Sangre de Drago) on AGEs formation, LDL oxidation and oxidative stress related to vascular diseases. **Natural Product Research**, [S. l.], p. 1–6, 2021. ISSN: 14786427. DOI: 10.1080/14786419.2021.1960520.
- ESCOBAR, Juan D.; PRIETO, Cristina; PARDO-FIGUEREA, Maria; LAGARON, José M. Dragon's blood sap: Storage stability and antioxidant activity. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 1–17, 2018. ISSN: 14203049. DOI: 10.3390/molecules23102641.
- FROLDI, G.; ZAGOTTO, G.; FILIPPINI, R.; MONTOPOLI, M.; DORIGO, P.; CAPARROTTA, L. Activity of sap from *Croton lechleri* on rat vascular and gastric smooth muscles. **Phytomedicine**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 768–775, 2009. ISSN: 09447113. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.02.003.
- GUPTA, Deepika; BLEAKLEY, Bruce; GUPTA, Rajinder K. Dragon's blood: Botany, chemistry and therapeutic uses. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 115, p. 361–380, 2007. ISSN: 03788741. DOI: 10.1016/j.jep.2007.10.018.

HORTO DIDÁTICO DE PLANTAS MEDICINAIS; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE; UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. **Sangue de dragão (Croton lechleri Müll. Arg.)**. 2020. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/sangue-de-drago/>. Acesso em: 1 maio. 2022.

HUBER, Lucas de Andrade. **Avaliação da atividade antitumoral do extrato de sangra d'água frente à linhagem humana de câncer de pulmão de células não pequenas A549 (adenocarcinoma)**. 2010. 1–28 f. Trabalho de conclusão de curso - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2010.

JONES, Kenneth. Review of sangre de drago (Croton lechleri)-a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research. **The Journal of Alternative & Complementary Medicine**, v. 9, n. 6, p. 877-896, 2003.

LOPES, Thiago Vaz; FÉLIX, Samuel Rodrigues; SCHONS, Sandro de Vargas; NOBRE, Márcia de Oliveira. Dragon's blood (Croton lechleri Mull., Arg.): an update on the chemical composition and medical applications of this natural plant extract. A review. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 167–191, 2013. ISSN: 1981-2965. DOI: 10.5935/1981-2965.20130016.

PERES, Isabella S. A.; CONCEIÇÃO, Kiara A. O.; SILVA, Larissa A. F.; KHOURI, Nadia G.; YOSHIDA, Cristiana M. P.; CONCHA, Viktor O. C.; LUCARINI, Massimo; DURAZZO, Alessandra; SANTINI, Antonello; SOUTO, Eliana B.; SEVERINO, Patricia. Dragon's blood: antioxidant properties for nutraceuticals and pharmaceuticals. **Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali**, v. 34, n. 1, p. 131-142, 2023.

RIOS, Mary Naves da Silva; JUNIOR, Floriano Pastore. Croton lechleri Mull. Arg. *Em*: Plantas da Amazônia: 450 espécies de uso geral. 1. ed., **Brasília: Biblioteca Central da Universidade de Brasília**, 2011. v. 1. p. 1143–1145. ISBN: 978-85-64593-02-2.

ROSSI, Damiano et al. Croton lechleri Müll. Arg. (Euphorbiaceae) stem bark essential oil as possible mutagen-protective food ingredient against heterocyclic amines from cooked food. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 139, n. 1–4, p. 439–447, 2013. ISSN: 03088146. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.01.076.

TZINTZAROV, Alexander; BOYADZHIEVA, Stanislava S.; COELHO, Jose A. P.; TSVETANOVA, Flora; PETROVA, Maria; STOEV, Georgi; YANKOV, Dragomir S.; UGRINOVA, Iva; STATEVA, Roumiana P. Novel insights into the biological activity of *Croton lechleri* twigs extracts and advancements in their sustainable recovery. **Molecules**, v. 29, n. 17, 2024.

VARGAS, Luiz Pires Sebastiao; DE ALBUQUERQUE, Erlan Kessyo Braga; RIBEIRO, Sandra Albuquerque Lima; DE ARAUJO, Atilon Vasconcelos; DA CUNHA, Renildo Moura; CARVALHO, Clarice Maia. Antibacterial activity of endophytic fungi isolated from Croton lechleri (Euphorbiaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, [S. l.], v. 12, n. 15, p. 170–178, 2018. DOI: 10.5897/jmpr2018.6581.

YANG, Lingyu; XIAN, Dehai; XIONG, Xia; LAI, Rui; SONG, Jing; ZHONG, Jianqiao. Proanthocyanidins against oxidative stress: From molecular mechanisms to clinical applications. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2018, n. Article ID 8584136, p. 1–11, 2018. ISSN: 23146141. DOI: 10.1155/2018/8584136.

ZENG, Yan Xi; WANG, Sen; WEI, Lu; CUI, Ying Yu; CHEN, Yi Han. Proanthocyanidins: components, pharmacokinetics and biomedical properties. **American Journal of Chinese Medicine**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 813–869, 2020. ISSN: 17936853. DOI: 10.1142/S0192415X2050041X.

CAPÍTULO XXXII

POTENCIAL TERAPÊUTICO E FARMACOLÓGICO DA *Egletes viscosa*: UMA REVISÃO NARRATIVA

THERAPEUTIC AND PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF *Egletes viscosa*: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-32

Madna Costa Freitas¹
Iara Kessila Milhorne Vasconcelos²
Renê Felipe de Freitas³
Isadora Porto de Andrade¹
Edna Maria Camelo Chaves⁴
Gislei Frota Aragão⁵

¹ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

² Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Doutora em Farmacologia. Professora Adjunta da Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A *Egletes viscosa*, conhecida como macela-do-campo, é uma planta amplamente utilizada na medicina popular para tratar distúrbios gastrointestinais e inflamatórios. Dada a crescente relevância de suas substâncias bioativas, este trabalho objetiva revisar e discutir as propriedades terapêuticas e farmacológicas dos principais compostos extraídos dessa planta. A metodologia adotada foi uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *SciELO*. Foram incluídos 13 estudos, com foco nas substâncias isoladas dos capítulos florais, como a ternatina, o ácido centipédico e o Conizaleucolide A. Os resultados indicam que essas substâncias apresentam efeitos anti-inflamatórios, gastroprotetores, antinociceptivos, ansiolíticos e antidepressivos, com destaque para a ternatina e o ácido centipédico, que demonstraram atividades promissoras em modelos experimentais. Considera-se que a *Egletes viscosa* possui grande potencial terapêutico, com múltiplas aplicações farmacológicas, sendo necessários mais estudos para explorar completamente seus compostos bioativos e suas possíveis aplicações clínicas.

Palavras-chave: *Egletes viscosa*. Flavonoides. Diterpenos. Propriedades terapêuticas. Propriedades farmacológicas.

ABSTRACT

Egletes viscosa, known as macela-do-campo, is a plant widely used in traditional medicine to treat gastrointestinal and inflammatory disorders. Given the increasing relevance of its bioactive substances, this study aims to review and discuss the therapeutic and pharmacological properties of the main compounds extracted from this plant. The methodology used was a narrative literature review, with data sourced from PubMed, Scopus, and Web of Science databases. 13 studies were included, focusing on the substances isolated from the floral chapters, such as ternatin, centipedic acid, and Conizaleucolide A. The results indicate that these substances exhibit anti-inflammatory, gastroprotective, antinociceptive, anxiolytic, and antidepressant effects, with particular emphasis on ternatin and centipedic acid, which have shown promising activities in experimental models. It is considered that *Egletes viscosa* has great therapeutic potential, with multiple pharmacological applications, and further studies are needed to fully explore its bioactive compounds and their possible clinical applications.

Keywords: *Egletes viscosa*. Flavonoids. Diterpenes. Therapeutic properties. Pharmacological properties.



1. INTRODUÇÃO

A *Egletes viscosa* (L.) Less., conhecida popularmente como macela-do-campo ou macela-da-terra, é uma planta pertencente à família Asteraceae, comumente encontrada na América Tropical, particularmente no Brasil. Na medicina popular, seus capítulos florais são amplamente utilizados em forma de chás ou tinturas para o tratamento de uma variedade de condições de saúde, como distúrbios gastrointestinais, inflamações, cólicas e dores de cabeça (Batista *et al.*, 2012; Araújo *et al.*, 2008). Devido a seu uso tradicional difundido, especialmente em regiões do Nordeste brasileiro, a *Egletes viscosa* tem atraído o interesse da comunidade científica, buscando compreender os compostos bioativos responsáveis por suas propriedades medicinais.

Do ponto de vista químico, diversos estudos apontam que os capítulos florais da *Egletes viscosa* contêm flavonoides, diterpenos e óleos essenciais que estão relacionados a suas atividades biológicas. Entre os compostos mais estudados estão a ternatina, um flavonoide que tem demonstrado atividades anti-inflamatórias, hepatoprotetoras e gastroprotetoras (SOUZA *et al.*, 1992), e o ácido centipédico, um diterpeno isolado do extrato hexânico da planta, que apresenta efeitos gastroprotetores e antinociceptivos, além de propriedades relaxantes sobre o trato gastrointestinal (CALOU *et al.*, 2008). O óleo essencial da planta, rico em acetato de trans-pinocarveila, também é reconhecido por suas atividades anti-inflamatórias e gastroprotetoras (Lima *et al.*, 1996).

Pesquisas mais recentes têm expandido o conhecimento sobre os efeitos da *Egletes viscosa* além de seus usos tradicionais. Estudos apontam que além de suas propriedades anti-inflamatórias e gastroprotetoras, a planta pode ter efeitos ansiolíticos e antidepressivos, com destaque para o Conizaleucolideo A, um diterpeno presente no extrato etanólico da planta, que apresentou essas propriedades em modelos experimentais (Guedes *et al.*, 2002; Chaves, 2016). Isso sugere que os compostos bioativos de *Egletes viscosa* podem ter um papel importante no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.

Além disso, o estudo de substâncias menos exploradas, como a 15,16-epoxi-12-acetoxi-cleroda-3,13(16),14-trie-18,19-olideo, isolada dos capítulos florais, tem potencial para ampliar ainda mais o conhecimento sobre as propriedades farmacológicas da planta. Embora pouco explorada, essa substância pode apresentar propriedades semelhantes a outros

diterpenos clerodânicos, conhecidos por suas atividades anti-inflamatórias e citotóxicas (LI *et al.*, 2016).

Diante da diversidade de compostos bioativos presentes na *Egletes viscosa* e suas amplas aplicações terapêuticas, é essencial uma revisão detalhada sobre o potencial farmacológico da planta. O objetivo deste trabalho é realizar uma síntese da literatura disponível, discutindo as propriedades farmacológicas da *Egletes viscosa* e seus principais compostos bioativos, como flavonoides e diterpenos, e explorando suas potenciais aplicações clínicas, com foco nas atividades anti-inflamatórias, gastroprotetoras e ansiolíticas.

2. METODOLOGIA

Esta revisão narrativa foi realizada com o objetivo de reunir e sintetizar dados relevantes sobre as propriedades terapêuticas e farmacológicas de substâncias bioativas extraídas da *Egletes viscosa*. A metodologia adotada incluiu critérios claros para a seleção de estudos e a utilização de diversas bases de dados para a coleta de informações.

2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão foram selecionados com base em critérios que priorizaram artigos publicados em inglês que abordassem propriedades farmacológicas, composição química e uso medicinal da *Egletes viscosa*. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos que não apresentassem resultados sobre substâncias bioativas da planta e artigos de opinião ou resumos de eventos sem dados experimentais suficientes.

2.2. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *SciELO*. Para garantir a abrangência da pesquisa e identificar os estudos mais relevantes, foram utilizadas combinações de descritores conectados por operadores booleanos, como "AND" e "OR". As principais combinações utilizadas foram: "*Egletes viscosa*" AND "diterpenes", "*Egletes viscosa*" AND "ternatin", "*Egletes viscosa*" AND "Therapeutic Properties", "*Egletes viscosa*" AND "Pharmacological properties" e "*Egletes viscosa*" AND "clerodanes".

2.3. SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após a coleta inicial dos artigos, foi realizada uma triagem dos títulos e resumos, selecionando-se os estudos que atendiam aos critérios de inclusão. A leitura completa dos

artigos selecionados foi realizada para garantir que as informações extraídas fossem relevantes e detalhadas. Ao final, 13 estudos foram incluídos na revisão, fornecendo dados sobre os compostos bioativos e suas atividades farmacológicas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A *Egletes viscosa* tem sido objeto de diversos estudos científicos ao longo das últimas décadas, destacando-se pelo potencial terapêutico de seus compostos bioativos. A maioria desses estudos concentra-se nos capítulos florais da planta, onde se encontram as substâncias mais exploradas, como flavonoides e diterpenos, que demonstram atividades farmacológicas promissoras. Dessa forma, os principais resultados relacionados à *Egletes viscosa* e seus compostos bioativos serão discutidos com base na literatura disponível, com ênfase nas propriedades terapêuticas de substâncias como a ternatina, o ácido centipédico, e a substância 15,16-epoxi-12-acetoxi-cleroda-3,13(16),14-trie-18,19-olideo, ainda pouco estudada.

3.1. SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Os capítulos florais da *Egletes viscosa*, tradicionalmente usados para tratar distúrbios gastrointestinais, têm revelado uma variedade de substâncias bioativas com efeitos farmacológicos importantes. Entre os compostos mais estudados está a ternatina, um flavonoide amplamente investigado por suas propriedades anti-inflamatórias, gastroprotetoras e hepatoprotetoras. Estudos indicam que a ternatina demonstrou efeitos significativos na proteção da mucosa gástrica e na redução da inflamação, além de baixa citotoxicidade em modelos experimentais (Huang *et al.*, 2021; Rao *et al.*, 1997). Também foi identificada a eficácia desse flavonoide, especialmente no tratamento de distúrbios inflamatórios crônicos (Rao *et al.*, 1997).

Outro composto de destaque é o ácido centipédico, um diterpeno isolado dos capítulos florais da planta, que tem sido amplamente reconhecido por suas propriedades gastroprotetoras e antinociceptivas (Guedes *et al.*, 2002). Foi demonstrado que o ácido centipédico apresenta efeitos relaxantes no trato gastrointestinal de ratos, sugerindo um potencial uso terapêutico no alívio de cólicas e outros distúrbios digestivos (Calou *et al.*, 2008). Além disso, o ácido centipédico tem mostrado efeitos anti-inflamatórios em diferentes modelos experimentais (Lima *et al.*, 1996; Gondim *et al.*, 2023).

A lactona do ácido hawtriwaico, outro diterpeno isolado da planta, também demonstrou atividades gastroprotetoras e antinociceptivas (SCHMEDA-HIRSCHMANN *et al.*, 2005). Guedes *et al.* (2002) relatou que essa substância apresentou resultados promissores em modelos experimentais de proteção gástrica, alinhando-se aos dados obtidos para o ácido centipédico e corroborando o uso tradicional da planta no tratamento de distúrbios gástricos. Esses resultados estão em consonância com estudos realizados por Ambrosio *et al.* (2006), que identificaram propriedades farmacológicas semelhantes em diterpenos extraídos de outras espécies de plantas medicinais.

3.2. ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E GASTROPROTETORA

A atividade anti-inflamatória dos compostos extraídos da *Egletes viscosa* tem sido amplamente estudada, com destaque para os diterpenos e flavonoides presentes na planta. Além dos já mencionados ácido centipédico e lactona do ácido hawtriwaico, o óleo essencial da *Egletes viscosa*, rico em acetato de trans-pinocarveíla, também foi investigado por suas propriedades anti-inflamatórias e gastroprotetoras. Esse composto foi identificado como o constituinte majoritário do óleo essencial, com estudos demonstrando sua capacidade de proteger a mucosa gástrica e aliviar sintomas de inflamação gastrointestinal (CRAVEIRO *et al.*, 1992).

Um estudo aponta que a atividade gastroprotetora da planta pode estar relacionada à inibição de enzimas pró-inflamatórias, como a ciclo-oxigenase (COX) e a lipoxigenase (LOX), o que explicaria parte dos efeitos observados nos modelos experimentais. A presença de compostos como o ácido centipédico e a ternatina no extrato hexânico da planta contribui para esses efeitos (Giménez-Bastida *et al.*, 2021).

3.3. POTENCIAL ANSIOLÍTICO E ANTIDEPRESSIVO

Outro aspecto das pesquisas recentes com *Egletes viscosa* é o estudo de suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas. Os diterpenos presentes no extrato etanólico da planta, como o Conizaleucolideo A, têm se mostrado promissores no tratamento de distúrbios do humor. Estudos demonstraram que esses compostos exibem efeitos ansiolíticos e antidepressivos em modelos experimentais de depressão induzida, sugerindo uma possível aplicação terapêutica em condições psiquiátricas (Wang *et al.*, 2020; BAI *et al.*, 2017)

Além disso, o uso do extrato etanólico de *Egletes viscosa* para distúrbios digestivos e do sistema nervoso central pode estar relacionado à sinergia entre seus compostos voláteis e

não voláteis, como o acetato de trans-pinocarveíla e o Conizaleucolideo A, destacando seu potencial terapêutico em condições que afetam o sistema nervoso central, além de seus efeitos gastroprotetores (Bezerra *et al.*, 2008).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos discutidos demonstram que *Egletes viscosa* é uma planta com grande potencial terapêutico, devido à variedade de compostos bioativos com propriedades farmacológicas comprovadas. Substâncias como a ternatina, o ácido centipédico, a lactona do ácido hawtriwaico e o Conizaleucolideo A exibem uma ampla gama de atividades, incluindo efeitos gastroprotetores, anti-inflamatórios, antinociceptivos, ansiolíticos e antidepressivos.

Apesar de avanços consideráveis, ainda existem lacunas na literatura, com isso, O aprofundamento das pesquisas sobre essas substâncias e outros compostos derivados da *Egletes viscosa* poderá contribuir para o desenvolvimento de novos fitoterápicos e ampliar o conhecimento sobre as aplicações clínicas dessa planta.

REFERÊNCIAS

- AMBROSIO, S. R. *et al.* Diterpenes: a therapeutic potential of plant-derived natural products. *Phytochemistry*, v. 67, p. 310-323, 2006.
- ARAÚJO, Adriano Antunes S. *et al.* Antinociceptive activity and toxicological study of aqueous extract of *Egletes viscosa* Less (Asteraceae). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 707-715, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322008000400018>.
- BAI, S. *et al.* Insight into the metabolic mechanism of Diterpene Ginkgolides on antidepressant effects for attenuating behavioural deficits compared with venlafaxine. *Scientific Reports*, v. 7, p. 9591, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10391-1>.
- BATISTA, José M. M. *et al.* Molecular identification and phylogenetic analysis of *Egletes viscosa* (L.) Less., a traditional medicinal plant from Northeastern Brazil. *Journal Of The Brazilian Chemical Society*, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 818-824, maio 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-50532012000500005>.
- BEZERRA, D. P. *et al.* Antitumor and antitrypanosomal activity of essential oils from *Egletes viscosa* (Asteraceae). *Phytomedicine*, v. 15, p. 902-905, 2008.
- CALOU, I. B. *et al.* Topically applied diterpenoids from *Egletes viscosa* (Asteraceae) attenuate the dermal inflammation in mouse ear induced by tetradecanoylphorbol 13-acetate and oxazolone. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 31, n. 8, p. 1511-1516, 2008. doi: 10.1248/bpb.31.1511. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18670081>.

- CRAVEIRO, A. A. *et al.* Essential Oil from Flower Heads of *Egletes viscosa* Less. *Journal Of Essential Oil Research*, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 639-640, nov. 1992. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10412905.1992.9698148>.
- GIMÉNEZ-BASTIDA, Juan Antonio *et al.* Targeting Mammalian 5-Lipoxygenase by Dietary Phenolics as an Anti-Inflammatory Mechanism: a systematic review. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 15, p. 7937, 25 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22157937>.
- GONDIM, F. L. *et al.* Effects of centipedic acid on acute lung injury: a dose-response study in a murine model. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, [S.L.], v. 310, p. 103988, abr. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2022.103988>.
- GUEDES, M. M. *et al.* Antinociceptive and gastroprotective effects of diterpenes from the flower buds of *Egletes viscosa*. *Planta Medica*, v. 68, n. 11, p. 1044-1046, 2002. doi: 10.1055/s-2002-35664. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12451501>.
- HUANG, Zhiwei *et al.* Protective Effects of Chitosan-Bilirubin Nanoparticles Against Ethanol-Induced Gastric Ulcers. *International Journal Of Nanomedicine*, [S.L.], v. 16, p. 8235-8250, dez. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s344805>.
- LI, R. *et al.* Clerodane diterpenes: sources, structures, and biological activities. *Natural Product Reports*, v. 33, n. 10, p. 1166-1226, 2016. doi: 10.1039/c5np00137d. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433555>.
- LIMA, M. A. S. *et al.* Biologically active flavonoids and terpenoids from *Egletes viscosa*. *Phytochemistry*, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 217-223, jan. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00473-4](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422(95)00473-4).
- RAO, V. *et al.* Investigations on the Gastroprotective and Antidiarrhoeal Properties of Ternatin, a Tetramethoxyflavone from *Egletes viscosa*. *Planta Medica*, [S.L.], v. 63, n. 02, p. 146-149, abr. 1997. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957632>.
- SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. *et al.* Gastroprotective effect of the Mapuche crude drug *Araucaria araucana* resin and its main constituents. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 101, n. 1-3, p. 271-276, out. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.027>.
- SOUZA, M. F. *et al.* Anti-anaphylactic and anti-inflammatory effects of ternatin, a flavonoid isolated from *Egletes viscosa* Less. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 25, n. 10, p. 1029-1032, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1342824>.
- WANG, Ting *et al.* Diterpene Ginkgolides Exert an Antidepressant Effect Through the NT3-TrkA and Ras-MAPK Pathways. *Drug Design, Development And Therapy*, [S.L.], v. 14, p. 1279-1294, mar. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s229145>.

CAPÍTULO XXXIII

HIMANTHUS DRASTICUS: UMA REVISÃO DAS SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS E SEU POTENCIAL CLÍNICO

HIMANTHUS DRASTICUS: A REVIEW OF ITS THERAPEUTIC PROPERTIES AND CLINICAL POTENTIAL

DOI: 10.51859/ampla.ecp4383-33

Victoria Soares Diógenes¹

Renê Felipe de Freitas²

Iara Késsila Milhome Vasconcelos³

Madna Costa Freitas⁴

Maria Helena da Silva Pitombeira⁵

Gislei Frota Aragão⁶

¹ Graduanda do curso de Enfermagem. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Graduando do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

³ Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

⁴ Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE

⁵ Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

A *Himatanthus drasticus* é uma planta, conhecida popularmente como Janaguba, usada no tratamento de diversas condições envolvendo inflamação. Este estudo tem como objetivo sintetizar evidências científicas existentes a respeito do potencial terapêutico da *H. drasticus*. Para a realização desta revisão integrativa foi utilizado como bases de dados a PubMed e Web of Science (via Portal Periódicos da Capes) em setembro de 2024. Os resultados encontrados afirmam que a Janaguba possui atividades anti-inflamatória, antioxidante, analgésica e cicatrizante, isso se deve a sua capacidade de inibição de citocinas e regulação de mediadores inflamatórios. Logo, conclui-se que a Janaguba possui um potencial terapêutico no tratamento de enfermidades relacionadas à inflamação, devido às suas ações anti-inflamatória e antioxidante.

Palavras-chave: *Himatanthus drasticus*. Inflamação. Estresse oxidativo. Analgesia. Cicatrização.

ABSTRACT

Himatanthus drasticus is a plant, commonly known as Janaguba, used in the treatment of various conditions involving inflammation. This study aims to synthesize existing scientific evidence regarding the therapeutic potential of *Himatanthus drasticus*. For this integrative review, the databases PubMed and Web of Science (via Capes Periodicals Portal) were used in September 2024. The results found confirm that Janaguba has anti-inflammatory, antioxidant, analgesic, and wound-healing activities, which are due to its ability to inhibit cytokines and regulate inflammatory mediators. Therefore, it is concluded that Janaguba has therapeutic potential in the treatment of inflammation-related diseases due to its anti-inflammatory and antioxidant actions.

Keywords: *Himatanthus drasticus*. Inflammation. Oxidative stress. Analgesia. Wound healing.



1. INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo contra qualquer estímulo prejudicial, levando à ativação de células inflamatórias, como neutrófilos, eosinófilos e macrófagos, que secretam quantidades aumentadas de NO, iNOS, PGE2, COX-2 e citocinas, como TNF-alfa (Almeida, 2019). Entretanto, essa resposta protetora pode se tornar patológica quando causa danos teciduais, resultando em complicações graves ou doenças crônicas. Em virtude disso, é interessante a realização de estudos da Janaguba como um potencial agente anti-inflamatório no tratamento de inflamações prejudiciais, visto que surgem evidências crescentes sobre os efeitos da *H. drasticus* nas vias de citocinas pró-inflamatórias.

A *Himatanthus drasticus* é uma planta lactífera da família *Apocynaceae*, amplamente distribuída no Brasil, especialmente no Nordeste, conhecida popularmente como janaguba, ela é usada na medicina tradicional para o tratamento de diversas condições. No Ceará, a *H. drasticus* é encontrada no Araripe, onde moradores extraem o látex da planta para que seja utilizada no tratamento de gastrites, anemia, inflamações, cicatrização de feridas e câncer. Seus compostos bioativos, como fenóis, flavonóis, flavanonas e derivados de cinamato, α -amirina, β -amirina e cinamato de lupeol, são amplamente estudados para o uso terapêutico. Suas propriedades antitumorais são avaliadas, isolando as proteínas do látex de *H. drasticus*, identificando um papel imunomoduladores no microambiente tumoral (Santos, 2018).

Através da compreensão do mecanismo de ação da Janaguba, é identificado a presença de propriedades antioxidantes, devido a sua atividade em expressões de CD4+ e CD8+ e níveis séricos de malondialdeído, indicando uma interferência no microambiente tumoral, ou seja, por conta da sua influência nas vias de estresse oxidativo é suposto uma possível ação antitumoral (Santos, 2018). Além disso, a Janaguba também pode apresentar ação analgésica, considerando que a dor geralmente está relacionada a processos inflamatórios, envolvendo a liberação de mediadores como prostaglandina, histamina e citocinas.

Portanto, com base nos efeitos químicos e biológicos desencadeados pela janaguba é possível levantar a possibilidade que essa planta possa também ser utilizada como uma alternativa terapêutica no tratamento de doenças relacionadas à inflamação. No entanto, existem poucos estudos que descrevem com clareza os mecanismos que a *H. drasticus* exerce

em suas ações. Por isso, estudos pré-clínicos estão sendo realizados para verificar a eficácia dessa espécie na melhora dos sintomas como dores, tumores e úlceras.

Diante disso, este trabalho tem como objetivo sintetizar evidências científicas existentes a respeito do potencial terapêutico da *Himatanthus drasticus*, especialmente em suas propriedades anti-inflamatórias, antinociceptivas e antioxidantes.

2. METODOLOGIA

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Foram selecionados os seguintes descritores, conforme o Medical Subject Headings (MeSH): “*Himatanthus drasticus*”, “therapeutic effect”, “Inflammation”, que posteriormente foram aplicados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed) e Web of Science (via Portal Periódicos da Capes), utilizando duas estratégias de buscas diferentes: “*Himatanthus drasticus* AND therapeutic effect” e “*Himatanthus drasticus* AND Inflammation”. Os artigos selecionados foram publicados na língua inglesa no período de 2004 a 2024.

2.2. EXTRAÇÃO DE DADOS

Foi utilizada a ferramenta PICO para definir a pergunta central e como forma de facilitar a busca dos dados. A pergunta PICO foi descrita conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1: Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Animais com lesões cancerígenas ou inflamações induzidas experimentais.
Intervenção	Tratamento com o uso de qualquer dose de janaguba administrada por qualquer via.
Controle	Intervenções de controle sem o tratamento com janaguba.
Desfecho	Melhoras dos sintomas dos animais tratados com janaguba.
Tipo de Estudos	Estudos experimentais com testes in vivo.

Fonte: Autoria própria.

2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados artigos que atendessem aos critérios propostos pela pergunta PICO. Não houve limitação para idade do animal ou período de tratamento. Além disso, também foram incluídos estudos com qualquer dose de janaguba e qualquer via de administração.

2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos que não trouxessem como foco do estudo as ações da janaguba e não fossem estudos pré-clínicos realizados em organismos vivos. Também foi feita a exclusão de revisões, teses e dissertações. Artigos publicados em anos anteriores a 2004 também não foram incluídos na revisão.

2.5. SUMÁRIO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS

Inicialmente foram encontrados após a aplicação dos descritores um total de 69 trabalhos, sendo 19 na base de dados MEDLINE e 50 na Web of Science. Foram removidos estudos duplicados, resultando em 50 artigos, onde foram avaliados todos os títulos, excluindo 29 trabalhos que não respondiam aos critérios da pergunta PICO. Os 31 artigos restantes passaram pela avaliação do resumo para elegibilidade e após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 5 trabalhos experimentais para leitura completa e todos foram incluídos na revisão.

3. RESULTADOS

Quatro trabalhos utilizaram apenas camundongos e um trabalho utilizou ratos e camundongos. Os cinco estudos em camundongos, administraram o látex de Janaguba por via intraperitoneal, oral ou tópica, a última agindo apenas em uma área específica, no estudo realizado em ratos foi usado apenas uma dose via oral. A dose nos ratos foi de 10 mg/kg, já em camundongos houve uma diversidade tanto na dose quanto na via de administração, a dose por via oral variou entre 1, 5, 10, 25 e 50 mg/kg, na via intraperitoneal foi usada uma solução de 1 e 5 mg/kg. Os resultados foram obtidos através de análise de citocinas, mediadores de inflamação, necrópsia e testes de nocicepção. Em todos, os experimentos foram realizados apenas com machos e o período de tratamento variou de 1 a 10 dias em camundongos. A tabela 2 mostra as principais características e informações extraídas dos artigos selecionados.

AUTOR	ANIMAL/ESPÉCIE	DOSE/CONCENTRAÇÃO E TEMPO	PARÂMETROS	PRINCIPAIS RESULTADOS
França <i>et al.</i> (2011)	Camundongos Balb-c	Solução de 1(0,04mL de jana- guba) e 5(0,06mL de Janaguba) mg/Kg com intervalo de 48 horas por via i.p.	Necrópsia e análise do efeito fitoterápica	Diferença de peso observada nos animais e ausência de influência na progressão do câncer de pulmão

AUTOR	ANIMAL/ESPÉCIE	DOSE/CONCENTRAÇÃO E TEMPO	PARÂMETROS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Almeida <i>et al.</i> (2019)	Camundongos Swiss machos e ratos Wistar machos	Dose única de 1, 5 e 10 mg/kg por via oral 30 minutos antes da indução do edema.	Testes de formalina e análise de TNF- α , iNOS, COX-2, HDAC e NF-kB	O composto FJ- NB, inibe o estresse oxidativo, enzimas inflamatórias e citocinas pró-inflamatória.
Santos <i>et al.</i> (2018)	Camundongos Swiss machos	1mg/mL por via oral durante 14 dias consecutivos após a indução do tumor ascítico.	Análise do MDA e expressões de CD4 + , CD8 + , FoxP3 + e HSP-60 +	Não alterou as expressões de FoxP3 + e HSP- 60+, mas reduziu as expressões de CD4+e CD8+
Souza <i>et al.</i> (2023)	Camundongos Swiss machos	Pomada com proteínas do látex de <i>Himatanthus drasticus</i> .	Análise da mieloperoxidase, níveis de nitrito, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10	O melhor desempenho do HdLP na promoção da cicatrização de feridas foi associado à regulação negativa da fase inflamatória
Lucetti <i>et al.</i> (2010)	Camundongos Swiss machos	Dose única de 10, 25 e 50 mg/kg por via intraperitoneal 30 minutos antes do teste.	Teste de formalina migração de neutrófilos e liberação de mieloperoxidase	O LA inibiu significativamente os edemas de pata induzidos por carragenina e dextrana

Fonte: autoria própria

4. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados, a partir dos artigos analisados nesta revisão, reforçam que a Janaguba possui compostos que podem auxiliar na melhora de inflamações, através de seus efeitos inibitórios nas vias de citocina pró-inflamatórias e sua atividade antioxidante.

Os estudos experimentais administraram a *H. drasticus* de maneiras distintas, alguns fizeram uso de forma preventiva e outros de maneira terapêutica, porém ambas as formas obtiveram resultados satisfatórios. No presente estudo, é possível observar que a Janaguba é rica em triterpenos, um grupo de metabólitos secundários promissores de plantas, que podem estar intimamente relacionados à sua ação anti-inflamatória (Lucetti, 2010).

Estudos experimentais mostram que a Janaguba foi capaz de inibir significativamente as expressões do óxido nítrico sintase induzível (iNOS), ciclooxigenase-2 (COX-2) e uma

citocina inflamatória, o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, além de reduzir a expressão da histona desacetilase e do fator de transcrição nuclear fator kappa(NF-kB), sendo uma possível candidata para tratamentos de doenças relacionadas à inflamação (Almeida, 2019).

Além disso, estudos apresentam uma ação antioxidante, em virtude de sua influência na expressão do FoxP3 + e HSP-60 +, proporcionando uma diminuição de sua atividade. O FoxP3 + é um fator de transcrição que tem um papel importante na indução e modulação da função de Cd4 + e Cd8 + e é expresso em várias células malignas(Santos, 2018). A Janaguba também possui iridóides, compostos orgânicos capazes de reverter quadros de neoplasias, como a fulvoplumieria, isoplumericina e plumericina. Um estudo feito afirma que o uso da *H. drasticus* não apresentou alteração na progressão dos nódulos nos camundongos do experimento, entretanto, seria interessante novos estudos com outras doses no tratamento e outras cepas de animais, visto que é comprovada ação antioxidante, anti-inflamatória e presença de compostos antineoplásicos na Janaguba(França, 2011).

Ademais, artigos pré-clínicos defendem atividade antinociceptiva por meio do teste de formalina, um modelo válido e confiável. Ele é dividido em duas fases, a fase inicial(neurogênica) e a fase tardia (inflamatória), a 1ª fase é causada pela ativação da fibra C, enquanto a 2ª fase depende da combinação de uma reação inflamatória. Foram encontrados efeitos significativos com a Janaguba nas doses de 1, 5 e 10 mg/kg, que causaram inibições de 27, 49 e 53%, respectivamente, na 1ª fase, e 37, 50 e 67%, respectivamente, na 2ª fase, em comparação com o grupo controle. (Almeida, 2019).

Por outro lado, a *H. drasticus* também pode agir na cicatrização de tecidos lesionados, estimulando a liberação de IL-1 β no início da fase inflamatória. Esta ação possivelmente promoveu a liberação mais precoce de IL-10 por macrófagos durante a fase proliferativa. O encurtamento e a completude da cicatrização foram caracterizados pela proliferação de fibroblastos e pela presença de fibras de colágeno recém-sintetizada (Souza, 2023). A partir disso, torna-se relevante que sejam realizados mais estudos com a Janaguba em relação ao seu potencial cicatrizante em outros tecidos, como o tecido gástrico, hepático e pulmonar.

5. CONCLUSÃO

Em síntese, os argumentos levantados mostram que a Janaguba tem um potencial terapêutico relevante, principalmente, na redução do estresse oxidativo e vias pró-inflamatórias, devido a presença de triterpenos, como a α -amirina, β -amirina e cinamato de

lupeol, demonstrando ações inibitórias de vias pró-inflamatórias, reduzindo a atividade de mediadores como o TNF-alfa, COX-2 e NF-KB, sendo assim um possível fármaco no tratamento de doenças que envolvem o processo inflamatório.

De forma análoga, os resultados obtidos também demonstram uma atividade antinociceptiva, decorrente da ação anti-inflamatória da Janaguba, dado que a dor é normalmente originada de um processo inflamatório, ou seja, ao reduzir a inflamação também influenciará na resposta da dor.

Ademais, estudos sugerem o uso da Janaguba no processo de cicatrização de tecidos lesionados, visto que o encurtamento do período inflamatório, causado pela *H. drasticus*, contribui para a agilidade da cicatrização, além de estimular a proliferação de fibroblastos e a sua síntese de novas fibras de colágeno permitindo uma qualidade mais adequada do tecido remodelador, tornando-o mais maduro e funcional.

Portanto, a *Himatanthus drasticus* destaca-se como um candidato em potencial para o desenvolvimento de novos tratamentos terapêuticos, por conta da sua atividade anti-inflamatória e antioxidante. Em vista disso, é necessário novos estudos sobre o uso da Janaguba, principalmente em efeitos antitumorais e para uma compreensão mais aprofundada de seus mecanismos moleculares com o objetivo de validar o seu uso clínico em tratamento de doenças inflamatórias.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. C. X.; DA-SILVA, C. F.; SOUSA, N. R. T.; AMORIM, I. H. F.; LEITE, B. G.; NEVES, K. R. T.; COSTA, J. G. M.; FELIPE, C. F. B.; DE-BARROS VIANA, G. S. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a triterpene-rich fraction from *Himatanthus drasticus*. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 5, p. e7798, 2019. DOI: 10.1590/1414-431X20197798.

SANTOS, G. J. L.; OLIVEIRA, E. S.; PINHEIRO, A. D. N.; COSTA, P. M.; FREITAS, J. C. C.; SANTOS, F. G. A.; MAIA, F. M. M.; MORAIS, S. M.; UNES-PINHEIRO, D. C. S. *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae) latex reduces oxidative stress and modulates CD4+, CD8+, FoxP3+ and HSP-60+ expressions in Sarcoma 180-bearing mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 220, p. 159-168, 28 jun. 2018.

SOUZA, Tamiris F. G.; RAMOS, Márcio V.; PIERDONÁ, Taiana M.; RABELO, Liviane M. A.; VASCONCELOS, Mirele S.; CARMO, Luana D.; RANGEL, Gisele F. P.; PAIVA, Yuri T. C. N.; SOUSA, Emilia T.; FIGUEIREDO, Ingrid S. T.; ALENCAR, Nylane M. N. *Wound tissue remodeling by latex exudate of Himatanthus drasticus: A plant species used in Brazilian folk medicine*. **Heliyon**, v. 9, n. 11, e21843, nov. 2023.

LUCETTI, D. L.; LUCETTI, E. C.; BANDEIRA, M. A. M.; et al. Anti-inflammatory effects and possible mechanism of action of lupeol acetate isolated from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Journal of Inflammation**, v. 7, p. 60, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-60>.

FRANÇA, W. C.; SOUZA, A. C.; CORDEIRO, J. A.; CURY, P. M. Analysis of the action of *Himatanthus drasticus* in progression of urethane-induced lung cancer in mice. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 3, p. 350-353, set. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082011AO2013>. PMID: 26761104.



AMPLLA
EDITORA



9 786553 812383