

Volume 15 - Número 3
Julho - Setembro 2021

REVISTA

FITOS[®]

e-ISSN: 2446-4775 | ISSN 1808-9569

Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Medicamentos da Biodiversidade

Foto de capa: *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae)
Fonte: aplantadavez.com.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia em Fármacos



e-ISSN: 2446-4775 | ISSN: 1808-9569

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ): Nísia Trindade Lima

Diretor do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos): Jorge Souza Mendonça

Coordenador do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde (CIBS): Glauco de Kruse Villas-Bôas

Editores

Editor de Pesquisa Maria Helena Durães Alves Monteiro, FIOCRUZ

Editor de Desenvolvimento e Inovação Glauco de Kruse Villas-Bôas, FIOCRUZ

Editores Associados

Emiliano de Oliveira Barreto, UFAL

Érica Speaglich, USP

Israel Felzenszwalb, UERJ

Ivanildes Vasconcelos Rodrigues, UFJF

João Paulo Viana Leite, UFV

Marcelo Neto Galvão, FIOCRUZ

Marcos Sorrentino, USP

Marisa Fernandes Mendes, UFRRJ

Paulo Rogério Lopes, UFPR

Rodolfo Santos Barboza, UFRJ

Editora Executiva

Rosane de Albuquerque dos Santos Abreu, FIOCRUZ

Corpo Editorial:

Benjamin Gilbert, FIOCRUZ, Brasil

Cecília Veronica Nunez, INPA, Brasil

Edeltrudes de Oliveira Lima, UFPB, Brasil

Jan Carlo Delorenzi, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil

Jislaine de Fátima Guilhermino, FIOCRUZ, Brasil

João Marcos Hausmann Tavares, UFRJ, Brasil

José Maria Guzman Ferraz, UFSCar, Unicamp, Brasil

Katia Soares da Poça, INCA, Brasil

Maria Aparecida Medeiros Maciel, UFRN, Brasil

Maria Cecilia Tomassini Urti, Universidad de República Uruguay, Uruguai

Maria Cristina Marcucci Ribeiro, UNIBAN, Brasil

Nilson do Rosário Costa, FioCruz, Brasil

Norma Albarello, UERJ, Brasil

Sarita Albagli, IBIC, Brasil

REVISTA FITOS

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

Correspondência / Mail

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

FIOCRUZ, Farmanguinhos, Complexo Tecnológico de Medicamentos - CTM

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá - Rio de Janeiro, RJ, Brasil

CEP 22775-903

revistafitos@far.fiocruz.br

Tel.: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

Informações para cadastro e submissão / Registration and submission information

www.revistafitos.far.fiocruz.br

Tel: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

Acesso online / Online access

Artigos disponíveis em formatos PDF e HTML no endereço eletrônico:

www.revistafitos.far.fiocruz.br

Classificação CAPES-Qualis

Qualis B4 – Interdisciplinar, Medicina Veterinária e Odontologia

Escritório Editorial - CIBS

Yolanda de Castro Arruda – Revisão textual e normativa

Eugênio Telles – Editoração digital

Apoio CIBS

Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira – Assessoria de gestão

Denise Monteiro da Silva – Assessoria de comunicação e divulgação

Associada à ABEC

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

Revista Fitos: pesquisa, desenvolvimento e inovação em fitoterápicos. /
Fundação Oswaldo Cruz; Instituto de Tecnologia em Fármacos; Centro
de Inovação em Biodiversidade e Saúde. – v.1, n.1, (Jun. 2005), - .
Rio de Janeiro: CIBS, 2005 – v.: il.

Anual: 2007 e 2011

Interrompida: 2008, 2014

Quadrimestral: 2010, 2018

Trimestral: 2012, 2015, 2016, 2019, 2020

Semestral: 2005, 2006, 2009, 2013, 2017

ISSN 1808-9569

e-ISSN 2446-4775

1. Fitoterápicos. 2. Fitofármacos. 3. Medicamentos de origem vegetal.
4. Biodiversidade. 5. Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) I.
Fundação Oswaldo Cruz. II. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Centro
de Inovação em Biodiversidade e Saúde.

CDD 615.32

Revista Fitos

e-ISSN 2446-4775 | ISSN 1808-9569

Volume 15, número 3

Julho - Setembro 2021

EDITORIAL

- RedesFito: Uma estratégia potente para o equilíbrio harmônico entre os desequilíbrios** 268-269
Santos, Jefferson Pereira Caldas dos.

ERRATA

- Fitoterapia na prática clínica odontológica: produtos de origem vegetal e fitoterápicos** 270-279
Phytotherapy in Dentistry: plant products and phytotherapics
Monteiro, Maria Helena Duraes Alves; Fraga, Sandra Aparecida Padilha Magalhães.

ARTIGO DE PESQUISA

- Antimicrobial activity of Amazonian plant species against the causative agents of secondary infection in snakebites** 280-297

Souza, Maria Carolina Scheffer de; Moura, Valéria Mourão de; Mourão, Rosa Helena Veras; Fachin-Espinar, Maria Teresa; Nunez, Cecilia Veronica; Dos-Santos, Maria Cristina.

- Desenvolvimento de coxinha de mandioca sem glúten com ora-pro-nóbis: alternativa aos celíacos e à agroindústria familiar** 298-306

The development of gluten-free cassava croquet increased with the ora-pro-nobis: a new alternative for the celiac public and for the family agroindustry.

Lima, Daiane Fatima Marchiori de; Forlin, Gessica1; Padilha, Mayara; Gregolin, Graciela Caroline.

- Educação ambiental no espaço escolar: um olhar voltado para o conhecimento das leis ambientais** 307-315

Environmental education in school space: a back look for knowledge of environmental laws

Oliveira, Rosana Maria de; Ferreira, Mariane Grando; Benassi, Cassiane Beatris Pasuck; Bär, Maira Vanessa; Strieder, Dulce Maria.

- Evidências científicas para o uso popular de frutos e plantas medicinais utilizadas por portadores de câncer no Piauí** 316-332

Scientific evidence for the popular use of fruits and medicinal plants used by cancer patients in Piauí

Amorim, Vivianne Rodrigues; Gomes, Débora Cássia Vieira; Silva Filho, José Couras da; Leite, Gustavo Venicius Campos; Rodrigues, Luis Alberto de Sousa; Severo, Witer Araujo; Lima Neto, Adelino Soares; Oliveira, Guilherme Henrique Mendonça Xavier de; Santos, Waleria Barbosa dos; Sousa, Ian Jhemes Oliveira.

Manejo de biomassa e compostos majoritários de óleos essenciais de espécies do Bioma Pampa 333-345

Treatment of biomass and majority compounds of the essential oils of Pampa Biome species
Elguy, Lucas Guilherme Perez; Trevisan, Adriana Carla Dias; Coelho, Marina Pereira; Oliveira, Yeferson Ely Cavalheiro de; Madureira, Luiz Augusto dos Santos.

Ontogenia das cavidades secretoras de onze espécies de Myrtaceae 346-353

Ontogeny of the secretory cavities of eleven Myrtaceae species
Ribeiro, João Paulo Oliveira; Silva, Cleber José da.

***Plantago major* L. (Plantaginaceae) pode ser utilizado como agente antimicrobiano paraemprego em produtos para uso oral?** 354-365

May *Plantago major* L. (Plantaginaceae) be used as an antimicrobial agent for use in oral application products?
Nogueira, Maria Luiza de Oliveira; Lima, Leandro Martins; Lemos, Ari Sérgio de Oliveira; Arruda, Diogo Marcel; Souza, Thalita de Freitas; Silva, João Paulo Santana da; Silva Filho, Ademar Alves da; Chedier, Luciana Moreira; Fabri, Rodrigo Luiz; Pinto, Priscila de Faria.

REVISÃO

Do quinino aos antimaláricos sintéticos: o conhecimento das plantas medicinais como estratégia potencial na terapia da CoVID-19 366-384

From quinine to synthetic antimalarials: knowledge of medicinal plants as a potential strategy in CoVID-19 therapy
Bizarri, Carlos Henrique Brasil; Rezende, Mayara de Azeredo; Mattos, Aline Estácio Ribeiro de; Nóbrega, Andrea Bezerra da; Villas Bôas, Glauco de Kruse.

Síndrome do intestino irritável: mebeverina ou óleo de hortelã-pimenta? Uma revisão crítica baseada em evidências 385-402

Irritable bowel syndrome: mebeverine or peppermint oil? An evidence-based critical review
Gonçalves, Camila Cescatto; Pessoa, Fabrício Mulinari de Lacerda; Mancarz, Grazielle Francine Franco; Cavassin, Francelise Bridi.

Therapeutic properties and structural characterization of steroidal saponins: a review 403-417

Pereira, Gabriela Moysés; Cruz, Maria de Fátima Simão Jucá.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Normas para submissão e apresentação do manuscrito 418-422

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1332>

RedesFito: Uma estratégia potente para o equilíbrio harmônico entre os desequilíbrios

A insustentável dinâmica socioambiental, a qual nosso planeta hoje está sendo regido, nos coloca frente a um quadro de grandes desequilíbrios em diferentes dimensões. A tendência da busca do equilíbrio harmônico entre os desequilíbrios é a equação da vida. Inexoravelmente, nosso sistema encontrará um novo equilíbrio entre os desequilíbrios, contudo, pode ser que a humanidade e boa parte da biosfera não façam parte deste novo arranjo. O atual contexto sanitário pandêmico representa um dos maiores desafios da humanidade, sendo este resultado deste mundo de desequilíbrios não harmônicos gerados e potencializados pelo nosso sistema de produção dominante.

O mundo hoje está estruturado de forma verticalizada e hierarquizada tanto socialmente quanto economicamente em centro-periferia. Este modelo não comporta o desenvolvimento de dinâmicas socioambientais e econômicas que busquem o equilíbrio entre os desequilíbrios, através da valorização da sociobiodiversidade do planeta num processo multiescalar do local ao global e vice e versa. Neste sentido, um sistema em Redes horizontalizado e reticular é, com certeza, um dos instrumentos mais potentes e com maior capacidade de promover uma harmonização dinâmica das diferenças, onde cada fixo e fluxo desta rede atua, na amortização de impactos através da resiliência que a troca de saberes possibilita.

Há quase um consenso, ainda atualmente, de que para protegermos a natureza é preciso isolá-la do homem. Criam-se ilhas intocadas onde os dois atores, quase antagonistas, não se misturam e, assim, seguimos na fé de que chegará o dia em que haverá uma reintegração redentora. Esse não é o arcabouço teórico nem a linha de atuação que vejo nas ações das RedesFito. Acredito na potencialização da sinergia indissociável entre homem e natureza, resgatando a coexistência que um dia já foi a base das civilizações originárias, possibilitando assim o desenvolvimento das potencialidades de maneira inovadora, tecnológica e sustentável da sociobiodiversidade. Onde o resgate dos saberes passado através de gerações é de extrema importância, alterando a forma como o homem se relaciona com os sujeitos e objetos do seu entorno, para estabelecer padrões de sustentabilidade, de coexistência.

Neste contexto, na minha visão, as RedesFito, enquanto rede, buscam através da integração dos diferentes atores, de forma horizontalizada e reticular, a troca, o desenvolvimento e a inovação em fitoprodutos, através da valorização da sociobiodiversidade. Dentro desta visão de desenvolvimento e saúde é que são pautadas as diversas ações realizadas e apoiadas pelos atores, núcleos das RedesFito. As ações de divulgação e difusão dos saberes estão entre as de maior destaque dentro das redes. Através da ampliação do alcance dos canais de comunicação: Site (<https://redesfito.far.fiocruz.br/index.php/a-redesfito>) com 5000 pessoas cadastradas, página no FaceBook (<https://www.facebook.com/redesfito.biodiversidade>) com 3000 curtidas, Instagram (<https://www.instagram.com/redesfitocibsfiocruz/>) com 2000 seguidores e YouTube (<https://www.youtube.com/c/RedesFito>) com 1400 inscritos, conseguimos levar nossas ideias para mais pessoas, o que resultou no aumento da rede, estabelecendo um ciclo virtuoso.

Desta forma, também foi possível dar maior visibilidades a outras importantes ações desenvolvidas no [Centro de Inovação em Biodiversidade em Saúde \(CIBS\)](#) tais como: o curso de [Especialização Inovação em Medicamentos da Biodiversidade](#), curso que traz de forma inovadora e integrada o debate acerca da inovação; a [Revista Fitos](#), veículo editorial muito importante para a divulgação dos trabalhos do campo onde atuam os atores que compõem a rede, sendo um importante instrumento de difusão de ideias e conhecimentos e; sobre a [Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos](#), que fornece sólido suporte teórico e técnico para os diversos projetos desenvolvidos.

Com a ampliação dos canais comunicativos das redes ficou evidente a necessidade da criação de um espaço de debates, com troca de ideias entre os atores das RedesFito dando coesão e sentimento de pertencimento aos mesmos. Neste sentido, foi criado o programa [RedesFito Convida no canal do YouTube das RedesFito](#), onde a cada dois meses, durante duas horas, um tema colocado para discussão, dá voz aos atores locais, servindo de caixa de ressonância dos ideais das RedesFito e pautando temas de interesse nacional. As edições do programa já contam com mais de 4000 visualizações.

As RedesFito tem como seu principal objetivo trazer a reflexão da necessidade da mudança do paradigma em termos de desenvolvimento, buscando, através da análise crítica dialética das novas-velhas maneiras de se relacionar e desenvolver com equilíbrio, e a harmonia perante aos nossos desequilíbrios e diversidades.

Venham vocês também tecer esta rede conosco.

Dr. Jefferson Pereira Caldas dos Santos
Coordenador das RedesFito
Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde-CIBS
Farmanguinhos/Fiocruz

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1326>

Artigo **Fitoterapia na prática clínica odontológica: produtos de origem vegetal e fitoterápicos**, com número de DOI: **10.32712/2446-4775.2021.1102**, publicado no periódico **Revista Fitos**, 2021; 15(1).

• **Página 62 - Onde se lia:**

Demais documentos orientam o clínico nas diferentes aplicações da rotina, como, as farmacopeias oficiais: Farmacopeia Brasileira^[12-15]; Monografias de Plantas Medicinais da Organização Mundial da Saúde ^[16-19]; Farmacopeia Portuguesa^[20]; Commission E Monographs^[21,22], ESCOP^[23,24], EMA^[27], protocolos de fitoterapia^[28, 29], mementos e manuais e formulários terapêuticos^[30-32] e guias de referência para prescrição^[25,26,34,53,54].

• **Leia-se:**

Demais documentos orientam o clínico nas diferentes aplicações da rotina, como, as farmacopeias oficiais: Farmacopeia Brasileira^[12-15]; Monografias de Plantas Medicinais da Organização Mundial da Saúde ^[16-19]; Farmacopeia Portuguesa^[20]; Commission E Monographs^[21,22], ESCOP^[23,24], EMA^[27], protocolos de fitoterapia^[28, 29], mementos e manuais e formulários terapêuticos^[30-32] e guias de referência para prescrição^[25,26,34,53,54].

• **Página 65 - Onde se lia:**

TABELA 2: Resumo das plantas medicinais e fitoterápicos citados relacionando a(s) indicação(ões) e função(ões) para Odontologia.

	Nome Popular	Nome Científico ^a	Indicações e Funções
1.	Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Candidíase e ardência bucal. Pomada orabase (associada ao capim-limão, 5% cada). Uso externo.
2.	Alecrim-pimenta	<i>Lippia origanoides</i> Kunth (= <i>Lippia sidoides</i> Cham.) (Verbenaceae)	Anti-inflamatório. Infusão ou tintura 20% como colutório para uso externo.
3.	Arnica	<i>Arnica montana</i> L. (Asteraceae)	Edema na face. Creme a 10% para uso externo.
4.	Barbatimão	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville (= <i>Stryphnodendron barbatimam</i> (Vell.) Mart.) (Fabaceae)	Alveolite maxilar. Tintura a 20% para uso externo (lavagem local). Úlcera aftosa recidivante e úlceras traumáticas. Pomada em orabase (em associação com tanchagem, 5% cada). Hiperplasia fibrosa inflamatória (pré e pós-operatório), anti-inflamatório na gengivite e nas doenças periodontais. Tintura (em associação com tanchagem e calêndula). Hemostático, cicatrizante. Tintura (em associação com tanchagem e cavalinha). Hidratante e protetor epidérmico. Pomada em orabase (em associação a calêndula, 5% cada). Todas as preparações para uso externo.
5.	Calêndula	<i>Calendula officinalis</i> L. (Asteraceae)	Anti-inflamatório. Infusão ou tintura 10% como colutório.

			<p>Fístula na pele e processos inflamatórios da face. Creme a 10%.</p> <p>Hiperplasia fibrosa inflamatória (pré e pós-operatório), anti-inflamatório na gengivite e nas doenças periodontais. Tintura (em associação com tanchagem e barbatimão).</p> <p>Hidratante e protetor epidérmico. Pomada em orabase (em associação ao barbatimão, 5% cada) e em loção gel (em associação à camomila, 5% cada).</p> <p>Hidratante labial e na queilite (actínica e angular) em associação à cavalinha (5% cada).</p> <p>Todas as preparações para uso externo.</p>
6.	Camomila	<i>Matricaria chamomilla</i> L. (Asteraceae)	<p>Candidíase. Tintura 20%.</p> <p>Exfoliação dentária em crianças. Pomada em orabase à 5%.</p> <p>Hidratante, protetor epidérmico. Loção gel (em associação à calêndula, 5% cada).</p> <p>Todas as preparações para uso externo.</p>
7	Capim-limão	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf (Poaceae)	<p>Tratamento da ansiedade. Tintura a 20% para uso interno.</p> <p>Candidíase e ardência bucal. Pomada orabase (associada ao alecrim, 5% cada) para uso externo.</p>
8.	Cavalinha	<i>Equisetum arvense</i> L. (Equisetaceae)	<p>Hemostático, cicatrizante. Tintura (em associação com tanchagem e barbatimão). Hidratante labial e na queilite (actínica e angular). Hidratante (em associação à calêndula, 5% cada).</p> <p>Todas as preparações para uso externo.</p>
9.	Copaíba	<i>Copaifera</i> spp. (Fabaceae)	<p>Fístula na pele sem secreção. Creme (em associação com calêndula e barbatimão) para uso externo.</p> <p>Anti-inflamatório em processos agudos e procedimentos cirúrgicos. Cápsula do óleo 250 mg para uso interno.</p> <p>Curativo endodôntico e alveolite maxilar. Associado ao hidróxido de cálcio.</p>
10.	Cravo-da-Índia	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M. Perry (Myrtaceae)	<p>Anestésico local e antisséptico bucal. Óleo essencial em solução aquosa (1-5%) como colutório. Para uso externo.</p>
11.	Equinácea	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench (Asteraceae)	<p>Herpes labial recorrente. Tintura a 20% para bochecho. Gel (em associação à melissa, 5% cada).</p> <p>Todas as preparações para uso externo.</p>
12.	Guaco	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (Asteraceae)	<p>Antisséptico bucal, controle da placa bacteriana. Tintura a 20% para bochecho, uso externo.</p>
13.	Malva	<i>Malva sylvestris</i> L. (Malvaceae)	<p>Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (flores e folhas) como colutório para uso externo.</p>
14.	Melissa	<i>Melissa officinalis</i> L. (Lamiaceae)	<p>Tratamento da ansiedade. Tintura para uso interno (associada à passiflora, 5% cada). Herpes labial. Creme a 10% ou gel (em associação à equinácea, 5% cada) para uso externo.</p>
15.	Passiflora	<i>Passiflora edulis</i> Sims (Passifloraceae)	<p>Tratamento da ansiedade. Tintura para uso interno (associada à melissa, 5% cada).</p>
16.	Romã	<i>Punica granatum</i> L. (Lythraceae)	<p>Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (cascas) como colutório.</p> <p>Úlcera traumática; estomatite, pericoronarite leve, abscesso periodontal, gengivite. Tintura (em associação à tanchagem).</p> <p>Genvivo-estomatite herpética aguda primária e manifestações bucais de viroses. Spray (em associação à tanchagem)</p> <p>Todas as preparações para uso externo.</p>
17.	Salvia	<i>Salvia officinalis</i> L. (Lamiaceae)	<p>Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (folhas) como colutório para uso externo.</p>
18.	Tanchagem	<i>Plantago major</i> L. (Plantaginaceae)	<p>Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (partes aéreas) ou tintura a 10% (folhas) como colutório.</p> <p>Doenças periodontais agudas e crônicas, abscessos periapicais, aftas bucais e herpes, preparação para</p>

			<p>cirurgias e dor de dente. Tintura a 10% (folhas) como colutório.</p> <p>Úlcera aftosa recidivante e úlceras traumáticas. Pomada em orabase (em associação com barbatimão, 5% cada) e tintura (em associação com romã).</p> <p>Hiperplasia fibrosa inflamatória (pré e pós-operatório), anti-inflamatório na gengivite e nas doenças periodontais. Tintura (em associação com barbatimão e calêndula).</p> <p>Gengivo-estomatite herpética aguda primária (GEHAP) e quadros bucais de viroses. Spray (em associação à romã).</p> <p>Hemostático, cicatrizante. Tintura (em associação com barbatimão e cavalinha).</p> <p>Todas as preparações para uso externo.</p>
--	--	--	--

^aOs nomes científicos foram atualizados pelo TROPICOS[®] (MoBot)^[29].

- **Leia-se:**

TABELA 2: Resumo das plantas medicinais e fitoterápicos citados relacionando a(s) indicação(ões) e função(ões) para Odontologia e as referidas citações nas publicações nacionais (Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira^[14], Protocolo de Fitoterapia de Londrina^[35], Programa Farmácia Viva SUS de Betim^[53, 54] e do Manual Terapêutico de Fitoterápicos do Rio de Janeiro^[55]) e internacionais (PDR[®] for Herbal Medicines TM^[25], The Complete Commission E Monographs^[21, 22]).

	Nome Popular	Nome Científico ^a	Indicações e Funções
1.	Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Candidíase e ardência bucal. Pomada orabase (associada ao capim-limão, 5% cada). Uso externo ^[53,54] .
2.	Alecrim-pimenta	<i>Lippia origanoides</i> Kunth (= <i>Lippia sidoides</i> Cham.) (Verbenaceae)	Anti-inflamatório. Infusão ou tintura 20% como colutório para uso externo ^[14] .
3.	Arnica	<i>Arnica montana</i> L. (Asteraceae)	Edema na face. Creme a 10% para uso externo ^[53,54] .
4.	Barbatimão	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville (= <i>Stryphnodendron barbatimam</i> (Vell.) Mart.) (Fabaceae)	Alveolite maxilar. Tintura a 20% para uso externo (lavagem local) ^[53,54] . Úlcera aftosa recidivante e úlceras traumáticas. Pomada em orabase (em associação com tanchagem, 5% cada) ^[53,54] . Hiperplasia fibrosa inflamatória (pré e pós-operatório), anti-inflamatório na gengivite e nas doenças periodontais. Tintura (em associação com tanchagem e calêndula) ^[53,54] . Hemostático, cicatrizante. Tintura (em associação com tanchagem e cavalinha) ^[53,54] . Hidratante e protetor epidérmico. Pomada em orabase (em associação a calêndula, 5% cada) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.
5.	Calêndula	<i>Calendula officinalis</i> L. (Asteraceae)	Anti-inflamatório. Infusão ou tintura 10% como colutório ^[14] . Fístula na pele e processos inflamatórios da face. Creme a 10% ^[53,54] . Hiperplasia fibrosa inflamatória (pré e pós-operatório), anti-inflamatório na gengivite e nas doenças periodontais. Tintura (em associação com tanchagem e barbatimão) ^[53,54] . Hidratante e protetor epidérmico. Pomada em orabase (em associação ao barbatimão, 5% cada) e em loção gel (em associação à camomila, 5% cada) ^[53,54] . Hidratante labial e na queilite (actínica e angular) em associação à cavalinha (5% cada) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.

6.	Camomila	<i>Matricaria chamomilla</i> L. (Asteraceae)	Candidíase. Tintura 20% ^[53,54] . Exfoliação dentária em crianças. Pomada em orabase à 5% ^[53,54,55] . Hidratante, protetor epidérmico. Loção gel (em associação à calêndula, 5% cada) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.
7	Capim-limão	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf (Poaceae)	Tratamento da ansiedade. Tintura a 20% para uso interno ^[35,53,54] . Candidíase e ardência bucal. Pomada orabase (associada ao alecrim, 5% cada) para uso externo ^[53,54] .
8.	Cavalinha	<i>Equisetum arvense</i> L. (Equisetaceae)	Hemostático, cicatrizante. Tintura (em associação com tanchagem e barbatimão) [53,54]. Hidratante labial e na queilite (actínica e angular). Hidratante (em associação à calêndula, 5% cada) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.
9.	Copaíba	<i>Copaifera</i> spp. (Fabaceae)	Fístula na pele sem secreção. Creme (em associação com calêndula e barbatimão) para uso externo ^[53,54] . Anti-inflamatório em processos agudos e procedimentos cirúrgicos. Cápsula do óleo 250 mg para uso interno ^[53,54] . Curativo endodôntico ^[53,54] e alveolite maxilar. Associado ao hidróxido de cálcio.
10.	Cravo-da-Índia	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M. Perry (Myrtaceae)	Anestésico local e antisséptico bucal. Óleo essencial em solução aquosa (1-5%) como colutório. Para uso externo ^[22,25] .
11.	Equinácea	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench (Asteraceae)	Herpes labial recorrente. Tintura a 20% para bochecho. Gel (em associação à melissa, 5% cada) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.
12.	Guaco	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (Asteraceae)	Antisséptico bucal, controle da placa bacteriana. Tintura a 20% para bochecho, uso externo ^[53,54] .
13.	Malva	<i>Malva sylvestris</i> L. (Malvaceae)	Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (flores e folhas) como colutório para uso externo ^[14] .
14.	Melissa	<i>Melissa officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Tratamento da ansiedade. Tintura para uso interno (associada à passiflora, 5% cada). Herpes labial. Creme a 10% ou gel (em associação à equinácea, 5% cada) para uso externo ^[53,54] .
15.	Passiflora	<i>Passiflora edulis</i> Sims (Passifloraceae)	Tratamento da ansiedade. Tintura para uso interno (associada à melissa, 5% cada) ^[53,54] .
16.	Romã	<i>Punica granatum</i> L. (Lythraceae)	Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (cascas) como colutório ^[14] . Úlcera traumática; estomatite, pericoronarite leve, abscesso periodontal, gengivite. Tintura (em associação à tanchagem) ^[53,54] . Genvivo-estomatite herpética aguda primária e manifestações bucais de viroses. Spray (em associação à tanchagem) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.
17.	Salvia	<i>Salvia officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (folhas) como colutório para uso externo ^[14] .
18.	Tanchagem	<i>Plantago major</i> L. (Plantaginaceae)	Anti-inflamatório e antisséptico. Infusão (partes aéreas) ou tintura a 10% (folhas) como colutório ^[14,53,54] . Doenças periodontais agudas e crônicas, abscessos periapicais, aftas bucais e herpes, preparação para cirurgias e dor de dente. Tintura a 10% (folhas) como colutório ^[14,55] . Úlcera aftosa recidivante e úlceras traumáticas. Pomada em orabase (em associação com barbatimão, 5% cada) e tintura (em associação com romã) ^[53,54] . Hiperplasia fibrosa inflamatória (pré e pós-operatório), anti-inflamatório na gengivite e nas doenças periodontais. Tintura (em associação com barbatimão e calêndula) ^[53,54] .

			Gengivo-estomatite herpética aguda primária (GEHAP) e quadros bucais de viroses. Spray (em associação à romã) ^[53,54] . Hemostático, cicatrizante. Tintura (em associação com barbatimão e cavalinha) ^[53,54] . Todas as preparações para uso externo.
--	--	--	--

^aOs nomes científicos foram atualizados pelo TROPICOS[®] (MoBot)^[29].

• **Página 69 - Onde se lia:**

TABELA 6: Resumo da(s) indicação(ões) terapêuticas de acordo com a classificação da CID-10 Odontológico^[33], plantas medicinais e especialidades farmacêuticas respectivas.

Indicação terapêutica (código CID-10)	Planta medicinal/ Especialidade farmacêutica
Abscesso periapical (CÓD. K04.7)	Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório.
Abscesso periodontal (CÓD. K05.21)	Tintura de romã em associação à tanchagem.
Aftas bucais (CÓD. K12.0)	Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório.
Alterações da pele devidas a exposição crônica à radiação não-ionizante (Ressecamento labial) (CÓD. L57)	Hidratante labial de calêndula em associação à cavalinha (5% cada). Manteiga de cacau, bastão.
Alveolite maxilar (CÓD. K10.3)	Tintura de barbatimão a 20% para uso externo (lavagem local). Óleo de copaíba associado ao hidróxido de cálcio.
Inflamação da mucosa bucal ¹	Infusão ou tintura de alecrim-pimenta 20% como colutório para uso externo. Infusão ou tintura de calêndula 10% como colutório. Cápsula do óleo de copaíba, 250 mg para uso interno, em processos agudos e nos procedimentos cirúrgicos. Infusão de malva (flores e folhas) como colutório. Uso externo. Infusão (cascas) de romã como colutório. Infusão (folhas) de sálvia como colutório para uso externo. Infusão (partes aéreas) ou tintura de tanchagem a 10% (folhas) como colutório.
Antisséptico bucal ¹	Óleo essencial de cravo em solução aquosa (1-5%) como colutório. Uso externo. Tintura de guaco a 20% para bochecho. Uso externo. Infusão de malva (flores e folhas) como colutório. Uso externo. Infusão (cascas) de romã como colutório. Infusão (folhas) de sálvia como colutório para uso externo. Infusão (partes aéreas) ou tintura de tanchagem a 10% (folhas) como colutório.
Ardência bucal ¹	Pomada em orabase de capim-limão associada ao alecrim (5% cada) para uso externo.
Candidíase (CÓD. 837.0)	Pomada orabase (alecrim associado ao capim-limão, 5% cada). Uso externo. Tintura de camomila 20%. Mel Rosado (Rioquímica). Pediátrico.
Cicatrizante ¹	Tintura de tanchagem associada ao barbatimão e a cavalinha. Pomada de extrato fluido de camomila ^[40] . Uso externo.
Curativo endodôntico ¹	Óleo de copaíba associado ao hidróxido de cálcio.
Dermatite vesicular devido ao vírus do herpes simples (Face, lábio) (CÓD. B00.1)	Tintura de equinácea a 20% para bochecho (lesões recorrentes). Uso externo. Gel de equinácea em associação à melissa (5% cada) (lesões recorrentes). Uso externo.

	<p>Creme a 10% ou gel de melissa em associação à equinácea (5% cada). Uso externo.</p> <p>Gel-creme de extrato das cascas de <i>Uncaria tomentosa</i>^[43]. Uso externo.</p>
Dor de dente (COD. K08.80)	<p>Óleo essencial de cravo em solução aquosa (1-5%) como colutório. Uso externo.</p> <p>Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório.</p>
Edema na face	Creme de arnica a 10% para uso externo.
Estomatite (CÓD. K12)	<p>Tintura de romã em associação à tanchagem.</p> <p>Pomada de extrato fluido de camomila^[41]. Uso externo.</p>
Exfoliação de dentes (CÓD. K00.69)	Pomada em orabase de camomila a 5%.
Exposição a radiação ionizante	Loção gel de camomila em associação à calêndula (5% cada).
Fístula cutânea (de origem odontogênica) (CÓD. K04.63)	<p>Creme de calêndula a 10%.</p> <p>Creme de copaiba em associação com calêndula e barbatimão (fístulas sem secreção). Todas para uso externo.</p>
Fobia (Cuidados Odontológicos) Ranger de Dentes e bruxismo (CÓD. F45.8)	<p>Tintura de capim-limão a 20%. Uso interno.</p> <p>Tintura de melissa associada à passiflora (5% cada). Uso interno.</p> <p>Drágeas/xarope de associação (maracujá, salgueiro, crataégus)^[42]. Uso interno</p>
Gengivite aguda (CÓD. K05.0)	<p>Tintura de romã em associação à tanchagem.</p> <p>Pomada de extrato fluido de camomila^[41]. Uso externo.</p>
Gengivite crônica (CÓD. K05.19) e doenças periodontais (CÓD. K05.29, K05.39)	<p>Tintura de barbatimão em associação com tanchagem e calêndula.</p> <p>Tintura de calêndula associada à tanchagem e ao barbatimão.</p> <p>Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório.</p> <p>Pomada de extrato fluido de camomila^[41]. Uso externo.</p>
Gengivostomatite herpética (herpes simples) (CÓD. 800.2X)	<p>Spray de romã em associação à tanchagem (na manifestação aguda primária).</p> <p>Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório.</p>
Hemostático ¹	Tintura de tanchagem associada ao barbatimão e a cavalinha.
Edema na face	Creme de arnica a 10% para uso externo.
Hiperplasia irritativa do rebordo alveolar (pré e pós-operatório) (CÓD. K06.1)	<p>Tintura de barbatimão em associação com tanchagem e calêndula.</p> <p>Tintura de calêndula associada a tanchagem e ao barbatimão.</p>
Manifestações bucais de viroses ¹ (CÓD. K13.79)	Spray de romã em associação à tanchagem.
Pericoronarite (CÓD. K05.22)	Tintura de romã em associação à tanchagem.
Placa dentária (controle) (CÓD. K03.66)	Tintura de guaco a 20% para bochecho, uso externo.
Processos inflamatórios da face ¹	<p>Creme de calêndula a 10%.</p> <p>Creme de extrato de camomila^[44]. Uso externo</p>
Queilite actínica (CÓD. L56.8X)	Hidratante labial de calêndula em associação à cavalinha (5% cada).
Traumatismo superficial dos lábios (CÓD. K13.09, K13.1)	<p>Pomada em orabase de barbatimão em associação à calêndula (5% cada).</p> <p>Pomada em orabase de calêndula associada ao barbatimão (5% cada) e em loção gel (em associação à camomila, 5% cada).</p>
Úlcera aftosa recidivante (COD. K12.0)	<p>Pomada de tanchagem em orabase associada ao barbatimão (5% cada).</p> <p>Tintura de tanchagem associada a romã.</p>
Úlcera traumática (CÓD. K12.04)	<p>Pomada de tanchagem em orabase associada ao barbatimão (5% cada).</p> <p>Tintura de tanchagem associada a romã.</p>

¹Indicações que não constam das descrições da CD-10^[33].^aOs nomes científicos foram atualizados pelo TROPICOS[®] (MoBot^[29]).

- **Leia-se:**

TABELA 6: Resumo da(s) indicação(ões) terapêuticas de acordo com a classificação da CID-10 Odontológico^[33], plantas medicinais e especialidades farmacêuticas respectivas com as referidas citações nas publicações nacionais (Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira^[14], Protocolo de Fitoterapia de Londrina^[35], Programa Farmácia Viva SUS de Betim^[53,54] e do Manual Terapêutico de Fitoterápicos do Rio de Janeiro^[55]) e internacionais (PDR[®] for Herbal Medicines TM^[25], The Complete Commission E Monographs^[21,22]).

Indicação terapêutica (código CID-10)	Planta medicinal/ Especialidade farmacêutica
Abscesso periapical (CÓD. K04.7)	Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório ^[53,54] .
Abscesso periodontal (CÓD. K05.21)	Tintura de romã em associação à tanchagem ^[53,54] .
Aftas bucais (CÓD. K12.0)	Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório ^[14,55] .
Alterações da pele devidas a exposição crônica à radiação não-ionizante (Ressecamento labial) (CÓD. L57)	Hidratante labial de calêndula em associação à cavalinha (5% cada) ^[53,54] . Manteiga de cacau, bastão.
Alveolite maxilar (CÓD. K10.3)	Tintura de barbatimão a 20% para uso externo (lavagem local) ^[53,54] . Óleo de copaíba ^[53,54] associado ao hidróxido de cálcio.
Inflamação da mucosa bucal ¹	Infusão ou tintura de alecrim-pimenta 20% como colutório para uso externo ^[14] . Infusão ou tintura de calêndula 10% como colutório ^[14] . Cápsula do óleo de copaíba, 250 mg para uso interno, em processos agudos e nos procedimentos cirúrgicos ^[53,54] . Infusão de malva (flores e folhas) como colutório. Uso externo. Infusão (cascas) de romã como colutório ^[14] Infusão (folhas) de sálvia como colutório para uso externo ^[14] . Infusão (partes aéreas) ou tintura de tanchagem a 10% (folhas) como colutório ^[14] .
Antisséptico bucal ¹	Óleo essencial de cravo em solução aquosa (1-5%) como colutório. Uso externo ^[21,22,25] . Tintura de guaco a 20% para bochecho. Uso externo ^[53,54] . Infusão de malva (flores e folhas) como colutório. Uso externo. Infusão (cascas) de romã como colutório ^[14] . Infusão (folhas) de sálvia como colutório para uso externo ^[14] . Infusão (partes aéreas) ou tintura de tanchagem a 10% (folhas) como colutório ^[14,53,54] .
Ardência bucal ¹	Pomada em orabase de capim-limão associada ao alecrim (5% cada) para uso externo ^[53,54] .
Candidíase (CÓD. 837.0)	Pomada orabase (alecrim associado ao capim-limão, 5% cada). Uso externo ^[53,54] . Tintura de camomila 20% ^[53,54] . Mel Rosado. Pediátrico.
Cicatrizante ¹	Tintura de tanchagem associada ao barbatimão e a cavalinha ^[53,54] . Pomada de extrato fluido de camomila ^[40] . Uso externo.
Curativo endodôntico ¹	Óleo de copaíba associado ao hidróxido de cálcio.
Dermatite vesicular devido ao vírus do herpes simples (Face, lábio) (CÓD. B00.1)	Tintura de equinácea a 20% para bochecho (lesões recorrentes). Uso externo ^[53,54] . Gel de equinácea em associação à melissa (5% cada) (lesões recorrentes). Uso externo ^[53,54] . Creme a 10% ou gel de melissa em associação à equinácea (5% cada). Uso externo ^[53,54] . Gel-creme de extrato das cascas de <i>Uncaria tomentosa</i> ^[43] . Uso externo.

Dor de dente (COD. K08.80)	Óleo essencial de cravo em solução aquosa (1-5%) como colutório. Uso externo ^[14] . Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório ^[14,55]
Edema na face	Creme de arnica a 10% para uso externo ^[53,54] .
Estomatite (CÓD. K12)	Tintura de romã em associação à tanchagem. Pomada de extrato fluido de camomila ^[41] . Uso externo.
Exfoliação de dentes (CÓD. K00.69)	Pomada em orabase de camomila a 5% ^[35,53,54] .
Exposição a radiação ionizante	Loção gel de camomila em associação à calêndula (5% cada) ^[53,54] .
Fístula cutânea (de origem odontogênica) (CÓD. K04.63)	Creme de calêndula a 10% ^[53,54] . Creme de copaíba em associação com calêndula e barbatimão (fístulas sem secreção). Todas para uso externo ^[53,54] .
Fobia (Cuidados Odontológicos) Ranger de Dentes e bruxismo (CÓD. F45.8)	Tintura de capim-limão a 20%. Uso interno ^[53,54] . Tintura de melissa associada à passiflora (5% cada). Uso interno ^[53,54] . Drágeas/xarope de associação (maracujá, salgueiro, crataégus) ^[42] . Uso interno.
Gengivite aguda (CÓD. K05.0)	Tintura de romã em associação à tanchagem ^[53,54] . Pomada de extrato fluido de camomila ^[41] . Uso externo.
Gengivite crônica (CÓD. K05.19) e doenças periodontais (CÓD. K05.29, K05.39)	Tintura de barbatimão em associação com tanchagem e calêndula ^[53,54] . Tintura de calêndula associada à tanchagem e ao barbatimão ^[53,54] . Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório ^[14,55] . Pomada de extrato fluido de camomila ^[41] . Uso externo.
Gengivostomatite herpética (herpes simples) (CÓD. 800.2X)	Spray de romã em associação à tanchagem (na manifestação aguda primária) ^[53,54] . Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório ^[14,55]
Hemostático ¹	Tintura de tanchagem associada ao barbatimão e a cavalinha ^[53,54] .
Hiperplasia irritativa do rebordo alveolar (pré e pós-operatório) (CÓD. K06.1)	Tintura de barbatimão em associação com tanchagem e calêndula ^[53,54] . Tintura de calêndula associada a tanchagem e ao barbatimão ^[53,54]
Manifestações bucais de viroses ¹ (CÓD. K13.79)	Spray de romã em associação à tanchagem ^[53,54] .
Pericoronarite (CÓD. K05.22)	Tintura de romã em associação à tanchagem ^[53,54] .
Placa dentária (controle) (CÓD. K03.66)	Tintura de guaco a 20% para bochecho, uso externo.
Processos inflamatórios da face ¹	Creme de calêndula a 10% ^[53,54] . Creme de extrato de camomila ^[44] . Uso externo.
Queilite actínica (CÓD. L56.8X)	Hidratante labial de calêndula em associação à cavalinha (5% cada) ^[53,54] .
Traumatismo superficial dos lábios (CÓD. K13.09, K13.1)	Pomada em orabase de barbatimão em associação à calêndula (5% cada) ^[53,54] . Pomada em orabase de calêndula associada ao barbatimão (5% cada) e em loção gel (em associação à camomila, 5% cada) ^[53,54] .
Úlcera aftosa recidivante (COD. K12.0)	Pomada de tanchagem em orabase associada ao barbatimão (5% cada) ^[53,54] . Tintura de tanchagem associada a romã ^[53,54] .
Úlcera traumática (CÓD. K12.04)	Pomada de tanchagem em orabase associada ao barbatimão (5% cada) ^[53,54] . Tintura de tanchagem associada a romã ^[53,54] .
Abscesso periapical (CÓD. K04.7)	Tintura de tanchagem (folhas) a 10% como colutório ^[53,54] .

¹Indicações que não constam das descrições da CD-10^[33].^aOs nomes científicos foram atualizados pelo TROPICOS® (MoBot^[29]).

- **Página 77 - Onde se lia:**

46. Wannmacher L, Ferreira MBC. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007. 545 p. ISBN: 8527713268.

47. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY et al. Herb–drug interactions: a literature review. **Drugs**. 2005; 65(9): 1239–1282. [[CrossRef](#)] [[Pubmed](#)].

48. Alexandre RF, Garcia FN, Simões CMO. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. **Acta Farm Bonaerense**. 2005; 24(2): 300-9. ISSN 0326-2383 [[Link](#)].

49. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. **Clin Pharmacokinet**. 2000; 38(1): 41–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

50. Fugh-Berman A. Herb–drug interactions. **The Lancet**. 2000; 355(9198): 134–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

51. Delgoda R, Westlake AC. Herbal interactions involving cytochrome p 450 enzymes: a mini review. **Toxicol Rev**. 2004; 23(4): 239–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

52. Obodozie OO. Pharmacokinetics and Drug Interactions of Herbal Medicines: A Missing Critical Step in the Phytomedicine/Drug Development Process. Cap. 7. p. 127-156. In: Noreddin A. (ed.). **Readings in advanced pharmacokinetics – theory, methods and applications**. Published by InTech: Croatia. 2012. 378 p. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].

- **Leia-se:**

46. Wannmacher L, Ferreira MBC. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007. 545 p. ISBN: 8527713268.

47. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY et al. Herb–drug interactions: a literature review. **Drugs**. 2005; 65(9): 1239–1282. [[CrossRef](#)] [[Pubmed](#)].

48. Alexandre RF, Garcia FN, Simões CMO. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. **Acta Farm Bonaerense**. 2005; 24(2): 300-9. ISSN 0326-2383 [[Link](#)].

49. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. **Clin Pharmacokinet**. 2000; 38(1): 41–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

50. Fugh-Berman A. Herb–drug interactions. **The Lancet**. 2000; 355(9198): 134–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

51. Delgoda R, Westlake AC. Herbal interactions involving cytochrome p 450 enzymes: a mini review. **Toxicol Rev**. 2004; 23(4): 239–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

52. Obodozie OO. Pharmacokinetics and Drug Interactions of Herbal Medicines: A Missing Critical Step in the Phytomedicine/Drug Development Process. Cap. 7. p. 127-156. In: Noreddin A. (ed.). **Readings in advanced pharmacokinetics – theory, methods and applications**. Published by InTech: Croatia. 2012. 378 p. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].

53. Betim. Prefeitura Municipal de Betim. **Orientações para prescrição de medicamentos fitoterápicos em odontologia**. Secretaria Municipal de Saúde, Programa Farmácia Viva SUS. Grupo Técnico de Fitoterapia em Odontologia, Diretoria de Assistência Farmacêutica. Betim, MG. 2009.

54. Betim. Prefeitura de Betim. **Decreto nº 40.548**, de 09 de dezembro de 2016. Publica a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) da Secretaria Municipal de Saúde de Betim, MG. 2016. [\[Link\]](#).

55. Rio de Janeiro. Prefeitura do Rio de Janeiro. **Manual Terapêutico de Fitoterápicos**. Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil, Superintendência de Atenção Primária Coordenação de Linhas de Cuidado e Programas Especiais Gerência de Programa de Práticas Integrativas e Complementares Programa de Plantas Medicinais e Fitoterapia. Rio de Janeiro. 2010. 25 p. [\[Link\]](#).

Antimicrobial activity of Amazonian plant species against the causative agents of secondary infection in snakebites

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1084>

Souza, Maria Carolina Scheffer de¹; Moura, Valéria Mourão de²; Mourão, Rosa Helena Veras²; Fachin-Espinar, Maria Teresa³; Nunez, Cecilia Veronica³; Dos-Santos, Maria Cristina⁴.

¹Federal University of Amazonas (UFAM), Institute of Biological Sciences, Multi-institutional Graduate Program in Biotechnology - PPGBiotec, Avenida General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200, Bloco M, Coroado I, CEP 69067-005, Manaus, AM, Brazil.

²Federal University of Western Pará (UFOPA), Bioprospecting and Experimental Biology Laboratory - LabBBEx, Avenida Mendonça Furtado, 2946, Fátima, CEP 68040-470, Santarém, PA, Brazil.

³Amazonian National Research Institute (INPA), Bioprospection and Biotechnology Laboratory, Department for Technology and Innovation, Avenida André Araújo, 2936, Petrópolis, CEP 69067-375, Manaus, AM, Brazil.

⁴Federal University of Amazonas (UFAM), Laboratory of Immunochemistry, Institute of Biological Sciences, Department of Parasitology, Av. Jauary Marinho, Setor Sul, Coroado, CEP 69077-000, Manaus, AM, Brazil.

*Correspondência: mcarol.biotec@gmail.com.

Abstract

Riverine communities in the Brazilian Amazon region use a variety of plants to treat snakebites. These plants can be effective against secondary infections, one of the main complications of snakebites. The aim of this study was to determine whether plants traditionally used to treat snakebites in the Brazilian Amazon may also have antimicrobial and antioxidant activities, and if so, which classes of chemicals may be responsible for these activities. Aqueous extracts of nine plants were tested in microdilution assays and the more active were prepared using solvents (hexane, methanol and water) and decoction, and nine assays were performed. Assays to determine the antioxidant activity of the most active species were carried out, as well as phytochemistry studies to determine the active components of this species. *Bellucia dichotoma* exhibited the greatest antimicrobial potential, particularly the hexane, methanol and decoction extracts. In comparative TLC, extracts of this species showed characteristics of terpenoids, compounds with double bonds and flavonoids. In ¹H NMR, characteristic signals of sterols such as β -sitosterol, stigmasterols or triterpenes were observed, as well as signals indicating the presence of aromatic hydrogens, characteristic of aromatic substances, and sugars. The methanol extracts and decoction were considered active in the antioxidant assay.

Keywords: *Bellucia dichotoma*. *Bothrops atrox*. Snakebites. Infections. Antimicrobial. Wound healing.

Introduction

In the Amazon region, snakebites continue to be a public health concern. The long distances that must be covered between the accident site and the nearest medical center where specialized care can be provided,

the unreliable transport (very often by river) and the frequent lack of snake antivenom reflect the distressing reality faced by patients, who may have to wait from six to more than twelve hours for medical care and may only receive a smaller dose of the antivenom than recommended or even none at all, with the consequent risk of death^[1-3].

Among the snakebite envenomations reported in the region, those caused by *Bothrops atrox* (known locally as *jararaca*, *jararacuçu*, *jararaca-do-norte*, *jararaca-de-rabo-branco*, *surucucurana* and *surucucu-do-barranco*) are the most common^[1,4]. Care is required when using popular names to report snakebites by *B. atrox* as the term *surucucu* is frequently also used for *Lachesis muta*, whose bite causes similar symptoms but requires different treatment^[5-7].

The treatment recommended by the World Health Organization is snake antivenom, which often does not reach the patient in a satisfactory condition for several reasons, such as problems with distribution and storage in remote areas and insufficient training of healthcare staff in these areas to ensure ideal management of snakebite cases^[8]. Furthermore, snake antivenom neutralizes mainly the systemic effects of the bite (such as hemorrhage, myolysis, hemolysis, paralysis, kidney injuries and abnormal coagulation) but not the local effects (such as intense pain, edema, blisters, ecchymosis and muscle necrosis), leaving the door open for complications and sequelae in the affected limb^[2,9].

One of the main clinical complications caused by snakebites is secondary infection, which worsens the clinical picture, leading to abscesses, infectious cellulitis, necrotizing fasciitis, gangrene, sepsis and toxic shock syndrome, in turn very often leading to limb amputation or loss of limb function^[10-12]. Secondary infection can be monomicrobial or polymicrobial, and the microorganisms that cause the infection, which are inoculated at the time of the snakebite, may come from the oral cavity of the snake or the victim's skin. The damaged wound tissue itself may act as a source for bacterial colonization and may result in complications in the affected limb^[13].

Studies have shown that the most frequently isolated bacteria that can cause secondary infections in snakebites are anaerobic bacteria from the family Enterobacteriaceae, which are found both in abscesses in snakebite victims and in the oral and cloacal cavity of snakes of the genus *Bothrops* (TABLE 1).

TABLE 1: Bacteria isolated from abscesses caused by the bite of *Bothrops* sp. and from the oral and cloacal cavities of snakes of this genus.

Bacteria	Family	Abscesses (Ref.)	Cavities (Ref.)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Aeromonadaceae	[14,15,16]	[17-19]
<i>Aeromonas</i> sp.	Aeromonadaceae		[18]
<i>Bacillus megaterium</i>	Bacillaceae		[17]
<i>Bacillus</i> sp.	Bacillaceae	[20]	[19]
<i>Bacillus subtilis</i> or <i>Bacillus licheniformis</i>	Bacillaceae		[17,21]
<i>Bacterioides</i> sp.	Bacteroidaceae	[22]	
<i>Ochrobactrum</i> sp. or <i>Brucella</i> sp.	Brucellaceae		[23]
<i>Clostridium bifermentans</i>	Clostridiaceae		[19]
<i>Clostridium</i> sp.	Clostridiaceae		[24]
<i>Citrobacter braaki</i>	Enterobacteriaceae		[17,18]
<i>Citrobacter diversus</i>	Enterobacteriaceae		[25]
<i>Citrobacter freundii</i>	Enterobacteriaceae	[14,22]	[18,25,19]
<i>Citrobacter</i> sp.	Enterobacteriaceae		[17,23-26]
<i>Citrobacter youngae</i>	Enterobacteriaceae		[18]
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Enterobacteriaceae	[27]	
<i>Enterobacter cloacae</i>	Enterobacteriaceae	[14,20]	[18,25,19]

<i>Enterobacter</i> sp.	Enterobacteriaceae	[22]	[25,24]
<i>Escherichia coli</i>	Enterobacteriaceae	[28,14,22]	[18,24,25-26]
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Enterobacteriaceae		[23,18,26]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Enterobacteriaceae	[14,20]	[23,25,19]
<i>Kluyvera</i> sp.	Enterobacteriaceae		[18]
<i>Morganella morganii</i>	Enterobacteriaceae	[28,14,20,22]	[23,18,25,24,19]
<i>Proteus mirabilis</i>	Enterobacteriaceae	[14]	[18,25,24,19]
<i>Proteus penneri</i>	Enterobacteriaceae		[19]
<i>Proteus</i> sp.	Enterobacteriaceae		[18,26]
<i>Proteus vulgaris</i>	Enterobacteriaceae		[18,25,19]
<i>Providencia rettgeri</i>	Enterobacteriaceae	[20,22]	[17,18,25,24]
<i>Providencia</i> sp.	Enterobacteriaceae	[28]	[18,24]
<i>Salmonella enterica</i>	Enterobacteriaceae		[17,18]
<i>Salmonella</i> sp.	Enterobacteriaceae		[18,25,26]
<i>Salmonella typhimurium</i>	Enterobacteriaceae		[24]
<i>Serratia liquefaciens</i>	Enterobacteriaceae		[17]
<i>Serratia marcescens</i>	Enterobacteriaceae	[14]	[17,23,18,25,19]
<i>Serratia</i> sp.	Enterobacteriaceae		[23,25]
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Enterobacteriaceae		[21]
<i>Yokenella regensburgei</i>	Enterobacteriaceae		[17]
<i>Enterococcus faecalis</i>	Enterococcaceae		[23]
<i>Enterococcus</i> sp.	Enterococcaceae		[19]
<i>Kocuria kristinae</i>	Micrococcaceae		[17]
<i>Kocuria varians</i> or <i>Kocuria palustris</i>	Micrococcaceae		[17]
<i>Micrococcus</i> sp.	Micrococcaceae		[23]
<i>Acinetobacter anitratus</i>	Moraxellaceae	[14]	
<i>Paenibacillus glucanolyticus</i>	Paenibacillaceae		[17]
<i>Chryseomonas violaceum</i>	Pseudomonadaceae		[19]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pseudomonadaceae	[14]	[23,25]
<i>Pseudomonas fulva</i>	Pseudomonadaceae		[23]
<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	Pseudomonadaceae		[24]
<i>Pseudomonas picketti</i>	Pseudomonadaceae		[19]
<i>Pseudomonas putida</i> or <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Pseudomonadaceae		[17]
<i>Pseudomonas</i> sp.	Pseudomonadaceae		[25]
<i>Rhizobium radiobacter</i>	Rhizobiaceae		[17]
<i>Shewanella putrefaciens</i>	Shewanellaceae		[19]
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	Sphingomonadaceae		[17]
<i>Staphylococcus arlettae</i>	Staphylococcaceae		[17]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylococcaceae	[14,20,22]	[24]
<i>Staphylococcus coag.</i> -	Staphylococcaceae		[25]
<i>Staphylococcus kloosii</i>	Staphylococcaceae		[17]
<i>Staphylococcus sciuri</i>	Staphylococcaceae		[17]
<i>Staphylococcus</i> sp.	Staphylococcaceae	[27]	[26]
<i>Staphylococcus warneri</i> or <i>Staphylococcus pasteurii</i>	Staphylococcaceae		[17]
Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>	Streptococcaceae		[24]
Group A <i>Streptococcus</i>	Streptococcaceae	[20]	
Group D <i>Streptococcus</i>	Streptococcaceae	[20,22]	[24]
<i>Streptococcus viridians</i>	Streptococcaceae	[22]	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Xanthomonadaceae		[23]

An analysis of epidemiologic and clinical data on snakebite envenomations in the interior of the state of Amazonas between 1989 and 1996 found that 8.3% of the patients had secondary infections^[1]. Between 2007 and 2017, 18.1% of the snakebites reported in the state of Amazonas resulted in secondary infection^[9]. In a study carried out between 2014 and 2016 in the state of Amazonas, 40% of snakebite victims presented with secondary infection and did not respond to preemptive treatment with amoxicillin clavulanate, the antibiotic recommended by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) to prevent secondary infections caused

by animal bites^[29]. It is therefore extremely important to find new substances with antibacterial activity given the high incidence of bacteria resistant to commercial antibiotics. This bacterial resistance is a consequence of the excessive, incorrect use of antibiotics by humans and in the livestock industry and the inadequate disposal of antibiotics (which very often are not fully metabolized), leading to contamination of the environment, where mutations and transmission of resistance genes can occur^[30,31]. In 2015, the WHO published a global action plan to contain the damage caused by bacterial resistance. Among the objectives of this plan were investment in the development of new drugs and vaccines and other interventions.

As a result of the difficulties they face, the Amazonian population, particularly the riverine population, which lives far from major centers and is most affected, ends up using alternative or complementary treatments such as those based on plants in the form of infusions, tinctures and other herbal preparations to treat snakebites^[1,32,33]. An ethnobotanical study by Moura et al.^[9] of healers and inhabitants in areas with a high incidence of snakebite envenomations in the Santarém-PA region identified 24 plants used to treat snakebites. *In vitro* and *in vivo* tests of some of these plants showed that they can potentially be used to treat the effects of *Bothrops atrox* and *Bothrops jararaca* venoms^[34,35,9,36-38]. The discovery of a plant species, or even a combination of plant species, that could block the local effects of snake venom and inhibit or reduce growth of the microorganisms responsible for secondary infection would be a major step forward as such plants could be used to complement conventional treatment. In this study we evaluated the potential antimicrobial activity of aqueous extracts of nine plants used in folk medicine (**TABLE 2**) that have one or more anti-snakebite properties.

TABLE 2: Plant species from the Santarém-PA region of Brazil used in folk medicine and their anti-snakebite properties. AH (antihemorrhagic), AP₂ (antiphospholipid₂), AE (antiedematogenic), AC (anticoagulant), AO (antioxidant), AM (antimicrobial).

Scientific name	Family	Popular name	Method of preparation	Part	Biological activity
<i>Aniba fragrans</i> Ducke (syn. <i>A. parviflora</i> Meisn Mez.) ^[34]	Lauraceae	<i>Macaca-poranga</i>	Tea	Leaves	AH
<i>Annona montana</i> Macfad. ^[9]	Annonaceae	<i>Araticum</i>	Juice	Leaves	-
<i>Bellucia dichotoma</i> Cogn. ^[34,35,37]	Melastomataceae	<i>muúba, goiaba-de-anta</i>	Tea	Bark	AP ₂ , AH, AE, AC, AO
<i>Crataeva benthamii</i> (syn. <i>Crateva tapia</i> L.) ^[9]	Capparaceae	<i>Catauari</i>	(Topical) tincture	Leaves	-
<i>Connarus favosus</i> Planch. ^[34,4]	Connaraceae	<i>Verônica</i>	(Oral) tincture and tea	Bark	AP ₂ , AC, AH, AO, AM
<i>Dipterix odorata</i> (Aubl.) Forsyth f. ^[9]	Fabaceae	<i>Cumarú</i>	Tea	Seeds	-
<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Cambess. ^[9]	Crassulaceae	<i>Corama</i>	Macerated	Leaves	AH
<i>Philodendron megalophyllum</i> Schott. ^[34]	Araceae	<i>cipó de tracuá</i>	paste (oral)	Lianas	AH
<i>Plathymania reticulata</i> Benth. ^[34,36]	Fabaceae	<i>Vinhático</i>	(Oral) tincture	Roots	AP ₂ , AC, AH, AE

Materials and Methods

Plant material

The plant species studied were collected in the Santarém region (PA) close to the Vila de São Pedro (02°32'08.9"S, 54°54'23.9"W), Cucurunã (02°27'21.0"S, 54°47'45.7"W) and Alter do Chão (02°30'53.3"S, 54°57'00.1"W) communities and on the Curauá Experimental Farm (02°33'99.3"S, 54°36'61.2" W). The

species are used in folk remedies by the local communities and have been studied for their anti-snakebite properties. The following voucher specimens are stored at the EMBRAPA herbarium in Belém-PA: *Aniba fragrans* (synonym: *A. parviflora*) (herbarium registration no. 184897), *Annona montana* (185214), *Bellucia dichotoma* (1852213), *Crataeva benthamii* (184823), *Conarus favosus* (185216), *Dipterix odorata* (186494), *Kalanchoe brasiliensis* (184695), *Philodendron megalophyllum* (184899) and *Plathymeria reticulata* (185215). The plant material collected was dried, pulverized in a cutting mill, used in a decoction and lyophilized^[9,36].

Antimicrobial assay

Minimum inhibition concentration of the extracts was determined by the broth microdilution method (Mueller-Hinton Broth) and spectrophotometry at 625 nm. Each assay was performed in triplicate and expressed as mean \pm standard deviation of the mean. The means were compared by two-way ANOVA followed by the *post hoc* Tukey test using $p < 0.05$. The following microorganism strains were used for the assays: AB (*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606), AH (*Aeromonas hydrophila* IOC/FDA 110-36), CA (*Candida albicans* ATCC 10231, CBS 6431), CP (*Candida parapsilosis* ATCC 22019, CBS 604), CF (*Citrobacter freundii* ATCC 8090), ET (*Edwardsiella tarda* ATCC 15947), EnCI (*Enterobacter cloacae* ATCC 13047), EnF (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212), EC (*Escherichia coli* ATCC 11775), KP (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883), MM (*Morganella morganii* ATCC 00082), PA (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145), PF (*Pseudomonas fluorescens* ATCC 13525, NCTC 10038), SE (*Salmonella enterica* ATCC 13076), SM (*Serratia marcescens* ATCC 13880), StAu (*Staphylococcus aureus* ATCC 12600), PR (*Propionibacterium acnes* ATCC 6919) and YE (*Yersinia enterocolitica* ATCC 9610). The positive control was oxytetracycline 125 g/mL and the negative control was Mueller-Hinton broth medium.

Phytochemical study of *Bellucia dichotoma*

The extracts were prepared from 675 g of bark powder. Of the 675 g, 275 g were used for decoction with a bark mass-to-water volume ratio of 1:10 following the protocol described by Mourão et al.^[35] and 400 g were extracted in an ultrasound bath for 20 minutes with 12 L of each solvent (1 L at a time for every 200 g repeated 6 times) in the following order: hexane, methanol and water. After extraction with hexane, the plant material was left to dry at room temperature. The following day the material was used for extraction with methanol and dried again, and the next day the residue was used for extraction with distilled water. The hexane and methanol extracts were concentrated in a rotary evaporator, and the aqueous extracts were dried in a freeze dryer.

The crude extracts were analyzed by comparative thin layer chromatography (CTLC) to determine the chemical classes present. Using glass capillary tubes, aliquots of crude extracts were run on silica gel chromatography plates with UV 254 fluorescent indicator. To separate the different chemical compounds effectively, these were eluted with different combinations and proportions of organic solvents. The chromatoplates were viewed under 254 and 365 nm UV light (the physical developer) and with chemical developers (iodine, ceric sulfate, NP, PEG and anisaldehyde). The crude extracts were also analyzed by ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) in a 300 MHz spectrometer (Bruker Fourier 300).

Antioxidant activity

The antioxidant activity of the *Bellucia dichotoma* extracts was determined by two methods: (i) measurement of the extract's ability to sequester Fe³⁺ free radicals and (ii) the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method. In both cases the results were expressed as ascorbic acid equivalents [39].

Results and Discussion

Of the nine plant species investigated (**TABLE 2**), the species that exhibited the greatest potential to inhibit microbial growth at a concentration of 1 mg/mL for gram-positive and gram-negative bacteria as well as yeasts were *Bellucia dichotoma*, *Connarus favosus* and *Philodendron megalophyllum* (**TABLE 3**), each of which inhibited growth by more than 60%. *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens* and *Staphylococcus aureus* were inhibited by *C. favosus*; *A. baumannii*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *C. freundii*, *E. tarda*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *M. morganii*, *P. fluorescens*, *S. enterica*, *S. marcescens* and *S. aureus* were inhibited by *B. dichotoma*; and *A. baumannii*, *Aeromonas hydrophyla*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. freundii*, *E. tarda*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *S. enterica*, *S. marcescens* and *S. aureus* were inhibited by *P. megalophyllum*.

Successive dilutions of these three most active species were made to yield concentrations of 1000, 500, 250, 125, 62.5 and 31.25 µg/mL, and a new microdilution assay was carried out to determine the inhibitory potential of these species at these concentrations. Best results were obtained with aqueous extracts of *Bellucia dichotoma* and *Connarus favosus* (**GRAPHS 1, 2, 3**). The means were compared by two-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test using $p < 0.05$. The results in Graphs 1 to 4 are expressed as mean absorbance at 586 nm: the greater the value of absorbance, the greater the turbidity due to microbial growth, and the smaller the value of absorbance, the greater the growth inhibition caused by the extract.

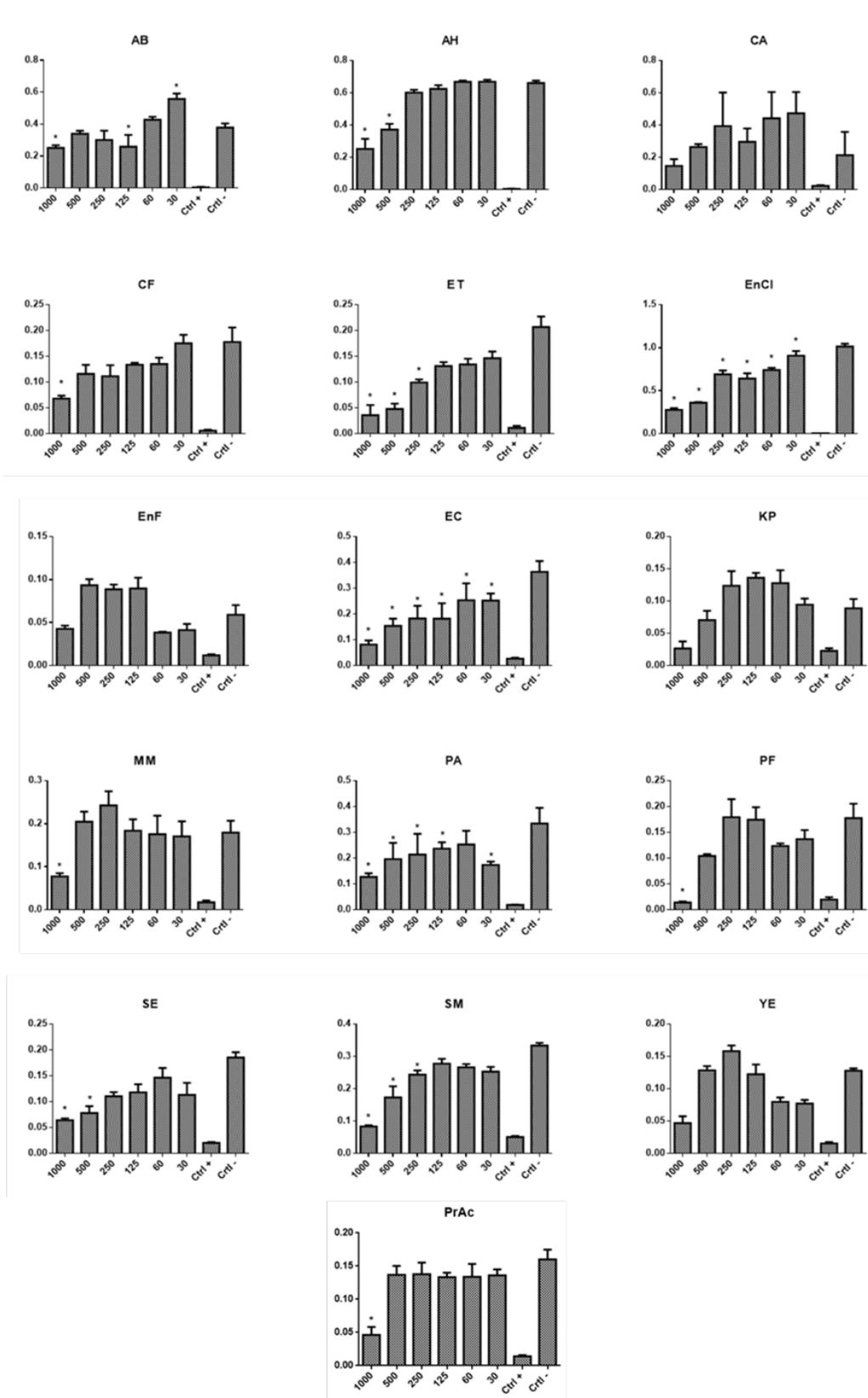
New extracts of *Bellucia dichotoma* and *Connarus favosus* were prepared, this time with solvents of increasing polarity (hexane, methanol and water) and tea (decoction), and then used in new antimicrobial activity assays (**GRAPH 4**). Shows that the best results for antimicrobial inhibition were achieved with the hexane and methanol extracts and decoction (tea) of *B. dichotoma*.

In CTLC, the hexane extract exhibited purple spots when developed with ceric sulfate and lilac stains when developed with anisaldehyde, both indicative of terpenoids. When developed with iodine, the extract showed characteristics of double bonds, and when developed with NP-PEG at 365 nm there was an increase in the fluorescence intensity of spots characteristic of flavonoids.

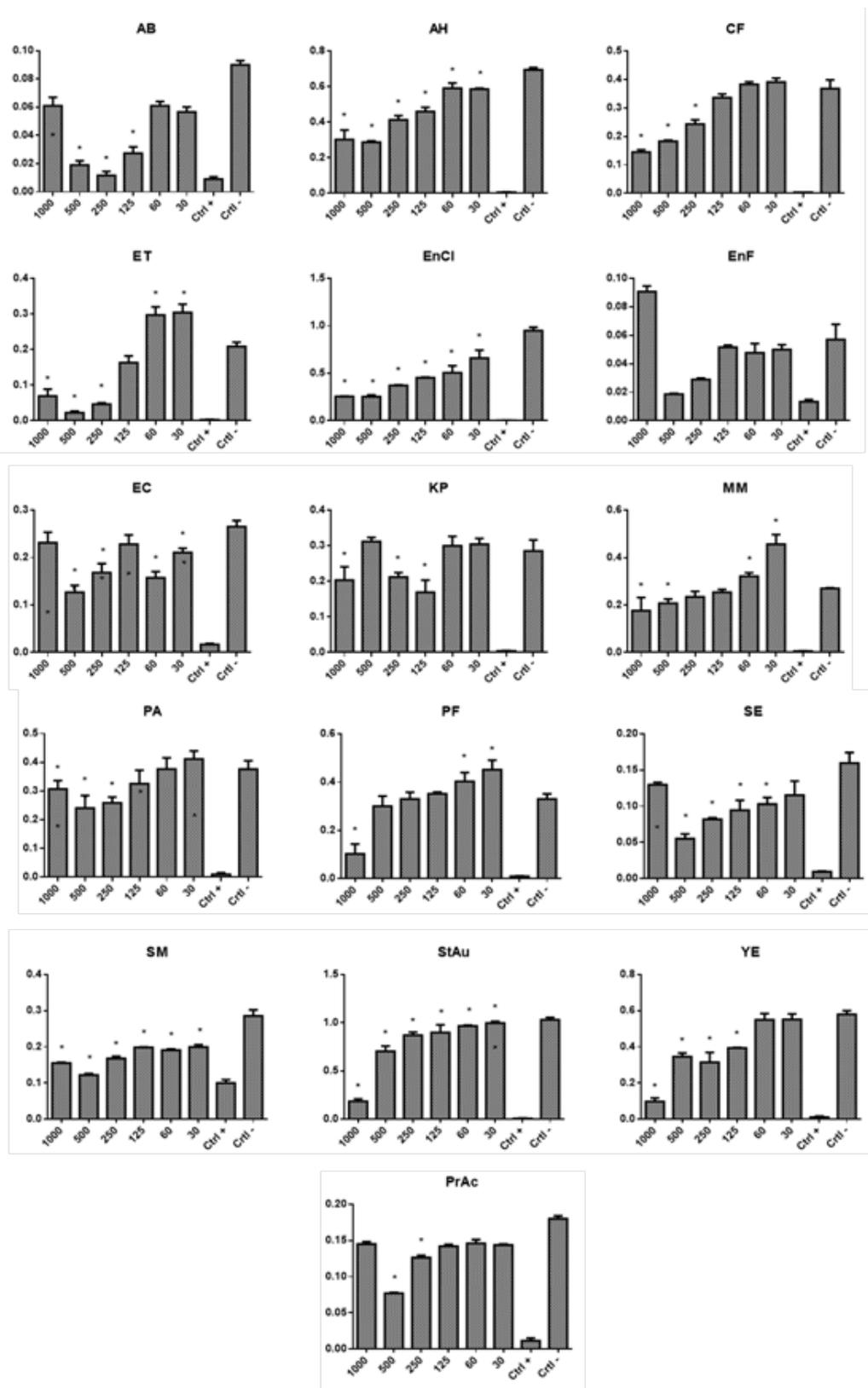
TABLE 3: Results of the microbial growth inhibition assay for 1 mg/mL aqueous plant extracts expressed as percentage inhibition. Extracts: *Aniba fragrans* (AF), *Annona montana* (AM), *Crataeva benthamii* (CB), *Connarus favosus* (CF), *Dipterix odorata* (DO), *Kalanchoe brasiliensis* (KB), *Philodendron megalophyllum* (PM) and *Plathymenia reticulata* (PR). Microorganisms: *Acinetobacter baumannii* (AB), *Aeromonas hydrophyla* (AH), *Candida albicans* (CA), *Candida parapsilosis* (CP), *Citrobacter freundii* (CF), *Edwardsiella tarda* (ET), *Enterobacter cloacae* (EC), *Enterococcus faecalis* (EF), *Escherichia coli* (EC), *Klebsiella pneumoniae* (KP), *Morganella morganii* (MM), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas fluorescens* (PF), *Salmonella enterica* (SE) and *Serratia marcescens* (SM). Positive control (Ctrl+) (oxytetracycline 125 µg/mL); negative control (Ctrl-) (Mueller-Hinton broth).

		% inhibition of microorganisms															
		AB	AH	CA	CP	CF	ET	EnCl	EnF	EC	KP	MM	PA	PF	SE	SM	StAu
Aqueous Extracts (1 mg/mL)	AF	36	15	37	83	81	66	60	40	49	50	57	48	65	57	60	72
	AM	0	0	26	51	48	65	38	34	32	35	22	13	33	43	16	40
	CB	18	5	37	54	27	76	42	39	36	53	34	25	63	64	66	36
	CF	100	40	42	55	61	66	67	65	67	93	86	56	75	90	93	74
	DO	20	0	11	36	40	46	19	7	39	39	36	34	49	50	45	57
	BD	77	51	78	84	65	74	72	100	65	54	61	55	74	82	79	84
	KB	0	0	8	7	37	46	30	2	16	15	0	2	32	36	20	39
	PM	81	84	73	85	83	83	93	56	87	90	86	80	79	92	82	69
	PR	0	0	6	40	18	39	12	0	34	38	44	25	31	39	18	36
	Ctrl +	97	99	88	90	100	99	99	90	99	99	99	99	98	95	98	99
	Ctrl -	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

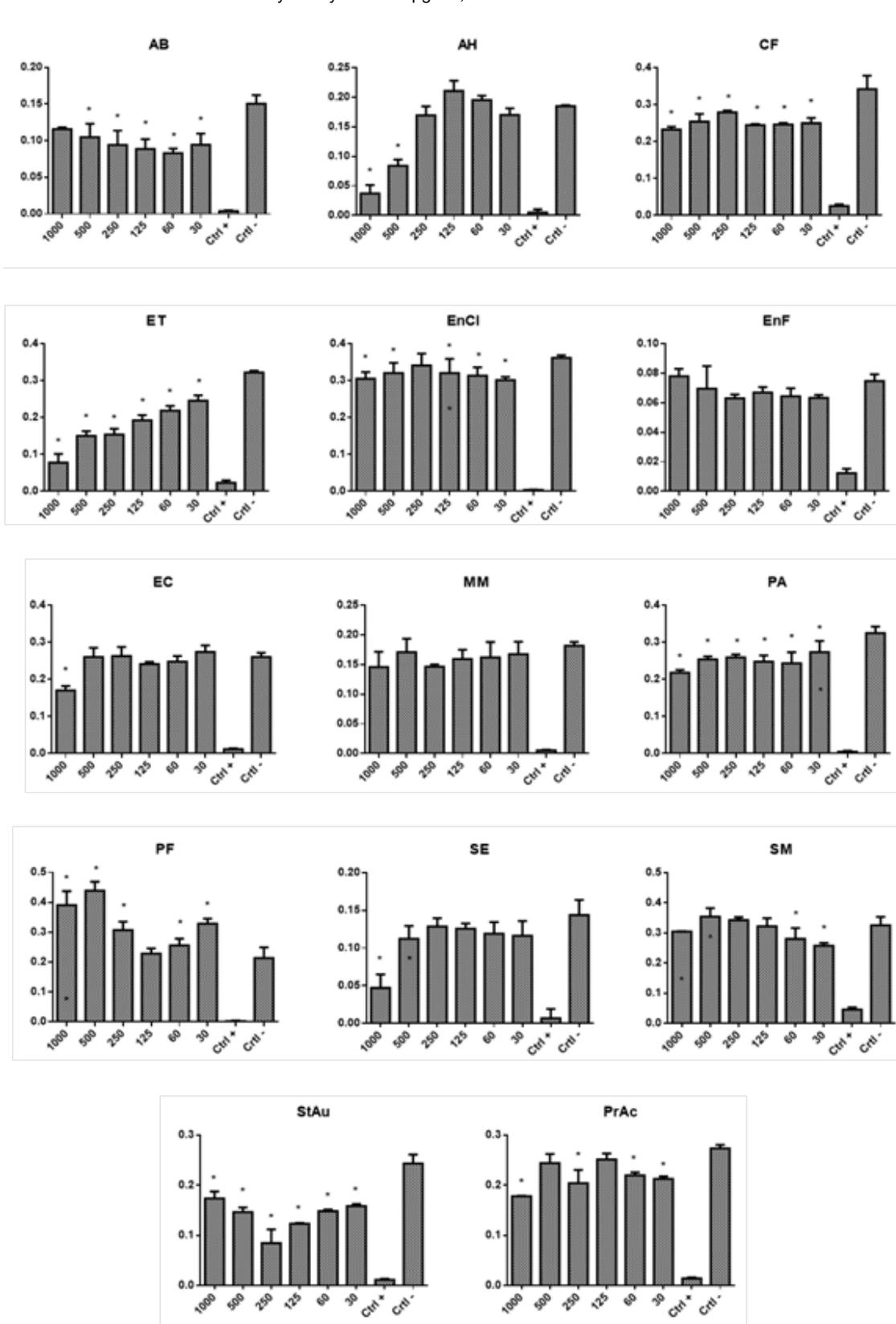
GRAPH 1: Growth inhibition of *Acinetobacter baumannii* (AB), *Aeromonas hydrophila* (AH), *Candida albicans* (CA), *Citrobacter freundii* (CF), *Edwardsiella tarda* (ET), *Enterobacter cloacae* (EnCl), *Enterococcus faecalis* (EnF), *Escherichia coli* (EC), *Klebsiella pneumoniae* (KP), *Morganella morganii* (MM), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas fluorescens* (PF), *Salmonella enterica* (SE), *Serratia marcescens* (SM), *Yersinia enterocolitica* (YE) and *Propionibacterium acnes* (PrAc) by aqueous extracts (decoction) of *Bellucia dichotoma* at concentrations of 1 to 0.3 mg/mL. Values are expressed as mean absorbance at 586 nm and standard deviation. Ctrl+: oxytetracycline 125 µg/mL; Ctrl-: Mueller-Hilton broth.



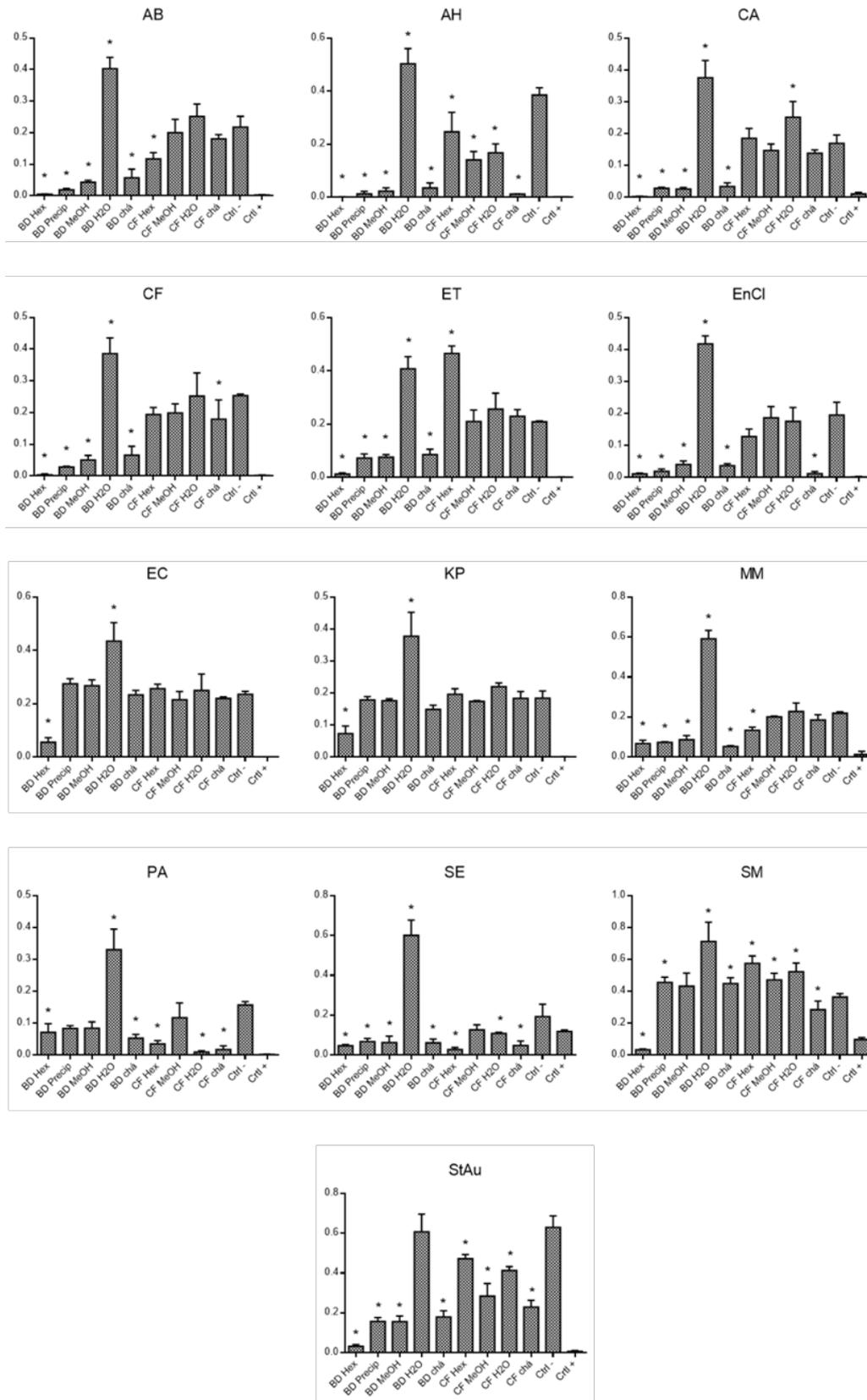
GRAPH 2: Growth inhibition of *Acinetobacter baumannii* (AB), *Aeromonas hydrophilla* (AH), *Citrobacter freundii* (CF), *Edwardsiella tarda* (ET), *Enterobacter cloacae* (EnCl), *Enterococcus faecalis* (EnF), *Escherichia coli* (EC), *Klebsiella pneumoniae* (KP), *Morganella morganii* (MM), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas fluorescens* (PF), *Salmonella enterica* (SE), *Serratia marcescens* (SM), *Staphylococcus aureus* (StAu), *Yersinia enterocolitica* (YE) and *Propionibacterium acnes* (PrAc) by aqueous extracts (decoction) of *Conarus favosus* at concentrations of 1 to 0.3 mg/mL. Values are expressed as mean absorbance at 586 nm and standard deviation. Ctrl+: oxytetracycline 125 µg/mL; Ctrl-: Mueller-Hilton broth.



GRAPH 3: Growth inhibition of *Acinetobacter baumannii* (AB), *Aeromonas hydrophilla* (AH), *Citrobacter freundii* (CF), *Edwardsiella tarda* (ET), *Enterobacter cloacae* (EnCl), *Enterococcus faecalis* (EnF), *Escherichia coli* (EC), *Morganella morganii* (MM), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas fluorescens* (PF), *Salmonella enterica* (SE), *Serratia marcescens* (SM), *Staphylococcus aureus* (StAu) and *Propionibacterium acnes* (PrAc) by aqueous extracts (decoction) of *Philodendron megalophyllum* at concentrations of 1 to 0.3 mg/mL. Values are expressed as mean absorbance at 586 nm and standard deviation. Ctrl+: oxytetracycline 125 µg/mL; Ctrl-: Mueller-Hilton broth.



GRAPH 4: Growth inhibition of *Acinetobacter baumannii* (AB), *Aeromonas hydrophyla* (AH), *Candida albicans* (CA), *Citrobacter freundii* (CF), *Edwardsiella tarda* (ET), *Enterobacter cloacae* (EnCl), *Enterococcus faecalis* (EnF), *Escherichia coli* (EC), *Klebsiella pneumoniae* (KP), *Morganella morganii* (MM), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Salmonella enterica* (SE), *Serratia marcescens* (SM) and *Staphylococcus aureus* (StAu) by hexane, methanol and aqueous extracts and decoction of *Bellucia dichotoma* and *Conarus favosus* at a concentration of 1 mg/mL. Values are expressed as mean absorbance at 586 nm and standard deviation. Ctrl+: oxytetracycline 125µg/mL; Ctrl-: Mueller-Hilton broth.



In the ^1H NMR spectrum of the hexane extract, signals characteristic of sterols such as β -sitosterol (0.67) and stigmasterols or triterpenes (0.69) were observed. The spectra of the methanol and aqueous extracts and decoction were very similar and showed shifts in the 6.5 to 8 ppm region characteristic of aromatic hydrogens, suggesting the presence of aromatic substances; shifts characteristic of sugars were also observed in the 3 to 4 ppm region.

The results of the antioxidant assays are expressed in equivalent values in relation to the standard (ascorbic acid) using the scale proposed by Martins et al. [39], which compares the activity of 1 mg of extract with the activity of 1 mg of ascorbic acid. On the scale, <1.0 corresponds to very active; >1.1 and <2.0 corresponds to active; >2.1 and <3.0 to moderately active; and >3.1 to inactive. In the antioxidant activity assay (TABLE 4), the methanol extracts and tea (decoction) had values of between 1 and 2 and were both considered active.

TABLE 4: Results of the antioxidant assays with *Bellucia dichotoma* extracts.

Extract	Method using DPPH			Method using Fe^{3+}		
	Mean values			Mean values		
	DABS ₅₁₇	[AA] _{eq}	Equiv.	[Fe ²⁺]	[AA] _{eq}	Equiv.
Hexane	0.013	0.102	75.065	-0.025	0.114	49.841
Methanol	0.271	2.298	2.180	1.551	2.709	1.846
Water	0.064	0.540	23.504	0.865	1.580	3.169
Tea	0.299	2.540	1.972	1.802	3.123	1.602

DABS: Absorbance of extract obtained by DPPH method; AA: Ascorbic acid equivalent.

The antimicrobial activity of nine plant species used in folk medicine to treat snakebites was tested against gram-positive and gram-negative strains of bacteria and two yeasts that can be found in the oral cavity of snakes and in abscesses caused by snakebites.

Although snake venom itself has antimicrobial properties, the bacterial microbiota in the oral cavity of snakes varies. Some studies have shown that the composition of this microbiota reflects the fecal flora of the snake's prey, generally rodents, amphibians, reptiles and small birds, as these normally defecate when they are being ingested [40,41,11,42,43,12,44]. According to other studies, the composition of the oral microbiota in snakes is related to the species of snake rather than its diet. In addition to suggesting that bacteria can play an important role in the production of enzymes for snakes to digest their prey, these studies showed that adult individuals had the same microbiota composition as neonates before their first meal and that, in captivity, different species of snake fed the same food in the same environment had different oral microbiota [45]. Interestingly, snakes of the species *Bothrops insularis*, which are endemic to the isolated Queimada Grande Island in Brazil and have distinct eating habits, have very similar microbiota to that found in *Bothrops* sp. species on the mainland [23].

Many cases of secondary infection can be attributed to the oral microbiota of snakes. A particular cause for concern is the recent publication of studies describing bacterial strains isolated from snakes or snakebites that are resistant to the antibiotics normally prescribed in such cases [17,46].

Brazilian researchers have suggested various measures to address the problem of envenomation by animals (such as snakes and scorpions) in the Amazon region, including support for studies on the use of phytomedicines as alternative or complementary therapies [6]. Various plant species used by the local

population have been studied and have shown good results against the local and systemic effects of the venom of snakes of the genus *Bothrops* sp., which are common in the region [32-35,9,36-38]. In the present study we sought to evaluate plant species that not only show activity against the *Bothrops* venom, but also can act on bacterial strains that cause secondary infection in snakebite envenomations.

After antimicrobial screening assays with nine species whose anti-snakebite potential has been tested previously in other studies (*Aniba fragrans* (synonym: *A. parviflora*), *Annona montana*, *Bellucia dichotoma*, *Crataeva benthamii*, *Connarus favosus*, *Dipterix odorata*, *Kalanchoe brasiliensis*, *Philodendron megalophyllum* and *Plathymenia reticulata*), *B. dichotoma* showed the greatest potential to inhibit microbial growth. Aqueous, hexane and methanol extracts of these plants inhibited growth of gram-negative microorganisms: *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophyla*, *Citrobacter freundii*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* and *Serratia marcescens*; two gram-positive microorganisms: *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*; and yeast: *Candida albicans*.

Bellucia dichotoma is a tree from the family Melastomataceae, which is native to, but not endemic in, Brazil and is found in the states of Amazonas, Amapá, Pará and Rondônia in areas with a human presence and *terra firme* forests[47]. It is known popularly in the region as *muúba*, *araçá-de-anta* or *goiaba-de-anta*. According to Moura et al.[9], it is used in the form of tea (decoction) by riverine communities to treat snakebites. The tea is prepared in a ratio of 100 g of plant extract to 1L of water, of which 150 mL is drunk immediately after the victim is bitten and the remainder is drunk three times a day thereafter. The anti-snakebite properties of the aqueous extract have been demonstrated in studies by Moura et al., who found that it can inhibit local effects, such as edema and the hemorrhagic and clotting activities induced by *Bothrops atrox* venom, can inactivate phospholipase A₂ in the venom and is an antioxidant[35,9,37].

The CTLC and NMR assays yielded results suggestive of the presence of terpenoids such as sterols (possibly β -sitosterol), triterpenes and flavonoids in *Bellucia dichotoma* extracts prepared with hexane. Using colorimetric assays of the aqueous extract in an earlier study, Moura et al.[34], also identified terpenoids and flavonoids in *B. dichotoma*. These classes of substances were observed in various studies of species of the family Melastomataceae[48-50] and may be associated with the antimicrobial and antioxidant properties of extracts from these plants.

According to some studies, the ability of triterpenes and flavonoids to inhibit microorganisms such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* can be explained by the fact that these classes of metabolites can damage and disrupt the bacterial cell membrane and interfere with cell metabolism, cellular biosynthesis of essential components and the cell cycle [51,52].

In the assessment of antioxidant activity, the methanol extract and decoction (the most polar of the four preparations used here) had the greatest activity. Antioxidant activity plays an important role in healing as although generation of ROS (reactive oxygen species) is essential in the initial stages of wound healing (e.g., abscesses caused by snakebites) and the removal of microorganisms, excessive production of these oxidants can delay wound healing and cause greater tissue damage[53]. The antioxidant activity of the extracts studied here may thus help to restore tissue integrity.

Conclusion

Plant extracts used in folk medicine by inhabitants of the Brazilian Amazon region to treat snakebites, particularly those from *Bellucia dichotoma*, were able to inhibit the growth of bacteria that can cause secondary infection following snakebites. Such bacteria are typically found in abscesses caused by snakebites and in the oral cavity of snakes of the genus *Bothrops* sp. The antibacterial and antioxidant potential of these extracts may be related to the presence of terpenoids such as sterols (e.g., β -sitosterol), triterpenes and flavonoids.

Acknowledgements

The authors would like to thank to the CNPq - Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico for providing financial support (CT-Amazonia/CNPq - 405804/2013-0, PPBio/CNPq - 457472-2012-0, REPENSA/CNPq/FAPEAM - 562892-2010-9), for awarding the productivity grants to Maria Cristina dos Santos (303032/2016-2 and 307237/2019-2), to Cecilia Veronica Nunez (309654/2016-5 and 305177/2019-2) and for providing a doctoral fellowship for Maria Carolina Scheffer de Souza, to CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Pro-Amazonia/CAPES - 23038.000738/2013-78) and the FAPEAM - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas for providing financial support. They would also like to express their gratitude to the members of the riverine communities in Santarém, PA.

References

1. Borges CC, Sadahiro M, Dos-Santos MC. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. **Rev Soc Bras Med Trop**. 1999; 32(6): 637-646. ISSN 0037-8682. [[CrossRef](#)].
2. Feitosa EL, Sampaio VS, Salinas JL, Queiroz AM, Silva IM, Gomes AA et al. Older age and time to medical assistance are associated with severity and mortality of snakebites in the Brazilian Amazon: a case-control study. **PLoS ONE**. 2015; 10(7): e0132237. ISSN 1932-6203. [[CrossRef](#)].
3. Souza AS, Sachett JAG, Alcântara JA, Freire M, Alecrim MGC, Lacerda M et al. Snakebites as cause of deaths in the Western Brazilian Amazon: Why and who dies? Deaths from snakebites in the Amazon. **Toxicon**. 2018; 145: 5-24. ISSN 0041-0101. [[CrossRef](#)].
4. Waldez F, Vogt RC. Aspectos ecológicos e epidemiológicos de acidentes ofídicos em comunidades ribeirinhas do baixo rio Purus, Amazonas, Brasil. **Acta Amaz**. 2009; 39(3): 681-696. ISSN 0044-5967. [[CrossRef](#)].
5. Bard R, Lima JCR, Sá-Neto RP, Oliveira SG, Dos-Santos MC. Ineficácia do antiveneno botrópico na neutralização da atividade coagulante do veneno de *Lachesis muta muta*. Relato de caso e comprovação experimental. **Rev Inst Med Trop**. São Paulo. 1994; 36(1): 77-81. ISSN 1678-9946. [[CrossRef](#)].
6. Bernarde PS, Gomes JDO. Venomous snakes and ophidism in Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, State of Acre, Brazil. **Acta Amaz**. 2012; 42(1): 65-72. ISSN 0044-5967. [[CrossRef](#)].
7. Siva AM, Monteiro WM, Bernarde PS. Popular names for bushmaster (*Lachesis muta*) and lancehead (*Bothrops atrox*) snakes in the Alto Juruá region: repercussions for clinical-epidemiological diagnosis and surveillance. **J Braz Soc Trop Med**. 2019; 52: e-20180140. ISSN 0037-8682. [[CrossRef](#)].

8. Wen FH, Monteiro WM, Silva AMM, Tambourgu DV, Silva IM, Sampaio VS et al. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. **PLoS Negl Trop Dis**. 2015; 9(5): e0003701. ISSN 1935-2727. [[CrossRef](#)].
9. Moura VM, Mourão RHV, Dos-Santos MC. Acidentes ofídicos na Região Norte do Brasil e o uso de espécies vegetais como tratamento alternativo e complementar à soroterapia. **Scientia Amazonia**. 2015; 4(1): 73-84. ISSN 2238-1910. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
10. Gonzales M, Sanchez R, Carrillo EH. Septic shock syndrome resulting from snakebite. **J Trauma Injury Infect Crit Care**. 2010; 68(4): 1015. ISSN 2163-0755. [[CrossRef](#)].
11. Chen CM, Wu KG, Chen CJ, Wang CM. Bacterial infection in association with snakebite: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. **J Microbiol Immunol Infect**. 2011; 44(6): 456-460. ISSN 1684-1182. [[CrossRef](#)].
12. Hsieh YH, Hsueh JH, Liu WC, Yang KC, Hsu KC, Lin CT et al. Contributing factors for complications and outcomes in patients with snakebite: Experience in a Medical Center in Southern Taiwan. **Annals Plast Surg**. 2017; 78(3 Suppl 2): S32-S36. ISSN 1536-3708. [[CrossRef](#)].
13. Balaji G, Kumar A, Menon J. Snake bite induced cellulitis leading to infected open dislocation of the first metacarpophalangeal joint – a rare complication. **J Clin Orthop Trauma**. 2015; 6(3): 195-198. ISSN 0976-5662. [[CrossRef](#)].
14. Avila-Agüero ML, Valverde K, Gutiérrez J, París MM, Faingezicht I. Venomous snakebites in children and adolescents: a 12-year retrospective review. **J Venom Anim Toxins**. 2011; 7(1): 1678-4936. ISSN 1678-4936. [[CrossRef](#)].
15. Jorge MT, Nishioka SA, Oliveira RB, Ribeiro LA, Silveira, PV. *Aeromonas hydrophila* soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases. **Annals Trop Med Parasitol**. 1998; 92(2): 213- 217. ISSN 0003-4983. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
16. Lhomme V, Barberteguy R, Jouannelle J, Elisabeth L. Septicémie à *Aeromonas hydrophila* après morsure de serpent (*Bothrops lanceolatus*). A propos d'um cas martiniquais. **Med Mal Infect**. 1993; 23(11): 806-807. ISSN 0399-077X. [[CrossRef](#)].
17. Artavia-León A, Romero-Guerrero A, Sancho-Blanco C, Rojas N, Umaña-Castro R. Diversity of aerobic bacteria isolated from oral and cloacal cavities from free-living snakes species in Costa Rica rainforest. **Inter Schol Res Not**. 2017; ID8934285. ISSN 2356-7872. [[CrossRef](#)].
18. Bastos HM, Lopes LFL, Gattamorta MA, Matushima ER. Prevalence of enterobacteria in *Bothrops jararaca* in São Paulo State: microbiological survey and antimicrobial resistance standards. **Acta Sci Biol Sci**. 2008; 30(3): 321-326. ISSN 1807-863X. [[CrossRef](#)].
19. Résière D, Olive C, Kallel H, Cabié A, Névière R, Mégarbane B et al. Oral Microbiota of the Snake *Bothrops lanceolatus* in Martinique. **Int J Environ Res Public Health**. 2018; 15 (10): 2122. ISSN 1660-4601. [[CrossRef](#)].
20. Bucarechi F, Herrera SRF, Hyslop S, Baracat ECE, Vieira RJ. Snakebites by *Bothrops* spp. in children in Campinas, São Paulo, Brazil. **Rev Ins Med Trop**. São Paulo. 2001; 43(6): 329-333. ISSN 1678-9946. [[CrossRef](#)].
21. Fonseca MG, Moreira WMQ, Cunha KC, Ribeiro ACMG, Almeida MTG. Oral microbiota of Brazilian captive snakes. **J Venom Anim Toxins incl Trop Dis**. 2009; 15(1): 54-60. ISSN 1678-9199. [[CrossRef](#)].
22. Jorge MT, Ribeiro LA, Silva MLR, Kusano EJU, Mendonça JS. Microbiological studies of abscesses complicating *Bothrops* snakebite in humans: a prospective study. **Toxicon**. 1994; 32(6): 743-748. ISSN 0041-0101. [[CrossRef](#)].

23. Barbosa LN, Ferreira Jr RS, Mello PL, Garces HG, Chechi JL, Frachin T. Molecular identification and phylogenetic analysis of *Bothrops insularis* bacterial and fungal microbiota. **J Toxicol Envir Health**. 2018; Part A 81(6): 142-153. ISSN 1528-7394. [[CrossRef](#)].
24. Jorge MT, Mendonça JS, Ribeiro LA, Silva MLR, Kusano EJU, Cordeiro CLS. Flora bacteriana da cavidade oral, presas e veneno de *Bothrops jararaca*: possível fonte de infecção no local da picada. **Rev Inst Med Trop**. São Paulo. 1990; 32(1): 6-10. ISSN 1678-9946. [[CrossRef](#)].
25. Campagner MV, Bosco SMG, Bagagli E, Cunha MLRS, Jeronimo BC, Saad E et al. Microbiological evaluation of different strategies for management of snakes in captivity. **J Toxicol Environ Health**. 2012; 75(16-17): 1070-1080. ISSN 1528-7394. 1087-2620. [[CrossRef](#)].
26. Pereira HC, Gomes DO, Hirano LQL, Santos ALQ, Lima AMC. Aerobic bacteria in oral cavity of Lancehead snakes (*Bothrops atrox*) with stomatitis. **Acta Scient Biol Sci**. 2017; 39(3): 331-334. ISSN 1807-863X. [[CrossRef](#)].
27. Bucarety F, Capitani EM, Hyslop S, Mello SM, Madureira PR, Zanardi V et al. Compartment syndrome after *Bothrops jararaca* snakebite: monitoring, treatment, and outcome. **Clin Toxicol**. 2010; 48(1): 57-60. ISSN 1556-3650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. Andrade JG, Pinto RNL, Andrade ALSS, Martelli CMT, Zicker F. Estudo bacteriológico de abscessos causados por picada de serpentes do gênero *Bothrops*. **Rev Inst Med Trop**. São Paulo. 1989; 31(6): 363-367. ISSN 1678-9946. [[CrossRef](#)].
29. Sachett JAG, Silva IM, Alves EC, Oliveira SS, Sampaio VS, Vale FF et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from *Bothrops* snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial. **PLoS Negl Trop Dis**. 2017; 11(7): e0005745. ISSN 1935-2727. [[CrossRef](#)].
30. Sharma VK, Johnson N, Cizmas L, McDonald TJ, Hyunook K. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. **Chemosphere**. 2016; 150: 702-714. ISSN 0045-6535. [[CrossRef](#)].
31. Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. **Prim Care Clin Office Pract**. 2018; 45(3): 467-484. ISSN 0095-4543. [[CrossRef](#)].
32. Magalhães A, Santos GB, Verdam MCS, Fraporti L, Malheiro A, Lima ES et al. Inhibition of the inflammatory and coagulant action of *Bothrops atrox* venom by the plant species *Marsypianthes chamaedrys*. **J Ethnopharmacol**. 2011; 134(1): 82-88. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].
33. Costa HNR, Dos-Santos MC, Alcântara AFC, Silva MC, França RC, Piló-Veloso D. Constituintes químicos e atividade antiedematogênica de *Peltodon radicans* (Lamiaceae). **Quím Nova**. 2008; 31(4): 744-750. ISSN 0100-4042. [[CrossRef](#)].
34. Moura VM, Souza LAF, Oliveira RB, Silva AMM, Chalkidis HM, Silva MN et al. Inhibition of the principal enzymatic and biological effects of the crude venom of *Bothrops atrox* by plant extracts. **J Med Plants Res**. 2013; 7(31): 2330-2337. ISSN 1996-0875. [[CrossRef](#)].
35. Moura VM, Bezerra ANS, Mourão RHV, Lameiras JLV, Raposo JDA, Sousa, RL et al. A comparison of the ability of *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae) extract to inhibit the local effects of *Bothrops atrox* venom when pre-incubated and when used according to traditional methods. **Toxicon**. 2014; 85: 59-68. ISSN 0041-0101. [[CrossRef](#)].
36. Moura VM, Silva WCR, Raposo JDA, Freitas-de-Sousa LA, Dos-Santos MC, Oliveira RB et al. The inhibitory potential of the condensed tannin-rich fraction of *Plathymenia reticulata* Benth. (Fabaceae) against *Bothrops atrox* envenomation. **J Ethnopharmacol**. 2016; 183: 136-142. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].

37. Moura VM, Souza LYA, Guimarães NC, Santos IGC, Almeida PDO, Oliveira RB et al. The potential of aqueous extracts of *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae) to inhibit the biological activities of *Bothrops atrox* venom: A comparison of specimens collected in the states of Pará and Amazonas, Brazil. **J Ethnopharmacol**. 2017; 196: 168-177. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].
38. Silva TP, Moura, VM, Souza MCS, Santos VNC, Silva, KAMM, Mendes MGG et al. *Connarus favosus* Planch.: an inhibitor of the hemorrhagic activity of *Bothrops atrox* venom and a potential antioxidant and antibacterial agent. **J Ethnopharmacol**. 2016; 182: 166-175. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].
39. Martins D, Fachin-Espinar MT, Oliveira TA, Lima KCS, Cavalcanti RM, Teles BR et al. Tamizaje fitoquímico y evaluación de las actividades biológicas de *Duroia macrophylla* (Rubiaceae). **J Pharm Pharmacogn Res**. 2014; 2(6): 158-171. ISSN 0719-4250. [[Link](#)].
40. Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Parija SC. Wound infections secondary to snakebite. **J Infect Developing Countries**. 2009; 3(3): 221-223. ISSN 1972-2680. [[CrossRef](#)].
41. Abrahamian FM, Goldstein, EJC. Microbiology of animal bite wound infections. **Clin Microbiol Rev**. 2011; 24: 231-346. ISSN 0893-8512. [[CrossRef](#)].
42. Liu PY, Shi ZY, Lin CF, Huang JA, Liu JW, Chan KW et al. *Shewanella* infection of snake bites: a twelve-year retrospective study. **Clinics**. 2012; 67(5): 431-435. ISSN 1807-5932. [[CrossRef](#)].
43. Mao YC, Liu PY, Hung DZ, Lai WC, Huang ST, Hung YM et al. Bacteriology of *Naja atra* snakebite wound and its implications for antibiotic therapy. **American J Trop Med Hyg**. 2016; 94(5): 1129-1135. ISSN 0002-9637. [[CrossRef](#)].
44. Kallel H, Mayence C, Houcke S, Mathien C, Mehdaoui H, Gutiérrez JM et al. Severe snakebite envenomation in French Guiana: when antivenon is non-available. **Toxicon**. 2018; 146: 87-90. ISSN 0041-0101. [[CrossRef](#)].
45. Zancolli G, Mahsberg D, Sickel W, Keller A. Reptiles as reservoirs of bacterial infections: real threat or methodological bias? **Microb Ecol**. 2015; 70: 579-584. ISSN 0095-3628. [[CrossRef](#)].
46. Wagener M, Naidoo M, Aldous C. Wound infection secondary to snakebite. **South Afri Med J**. 2017; 107: 315-319. ISSN 0256-9574, 2078-5135. [[CrossRef](#)].
47. Goldenberg R, Michelangeli FA, Almeda F. *Bellucia in* Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. [[Link](#)].
48. Wong KC, Ali DMH, Peng-Lim B. Chemical constituents and antibacterial activity of *Melastoma malabathricum* L. **Nat Prod Res**. 2012; 26: 609-618. ISSN 1478-6427. [[CrossRef](#)].
49. Nono RN, Barboni L, Teponno RB, Quassinti L, Bramucci M, Vitali LA et al. Antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory activities and phytoconstituents of extracts from the roots of *Dissotis thollonii* Cogn. (Melastomataceae). **South Afri J Botany**. 2017; 93: 19-26. ISSN 0254-6299. [[CrossRef](#)].
50. Nzogong RT, Ndjateu FST, Ekom SE, Fosso JAM, Awouafack MD, Tene M et al. Antimicrobial and antioxidant activities of triterpenoid and phenolic derivatives from two Cameroonian Melastomataceae plants: *Dissotis senegambiensis* and *Amphiblemma monticola*. **BMC Complem Altern Med Therap**. 2018; 18: 159. ISSN 2662-7671. [[CrossRef](#)].
51. Catteau L, Zhu L, Van Bambeke F, Quetin-Leclercq J. Natural and hemi-synthetic pentacyclic triterpenes as antimicrobials and resistance modifying agents against *Staphylococcus aureus*: a review. **Phytochem Rev**. 2018; 17: 1129-1163. ISSN 1572-980X. [[CrossRef](#)].

52. Babii C, Mihalache G, Bahrin LG, Neagu AC, Gostin I, Mihai CT et al. A novel synthetic flavonoid with potent antibacterial properties: *In vitro* activity and proposed mode of action. **PLoS ONE**. 2018; 13(4): e0194898. ISSN 1932-6203. [\[CrossRef\]](#).

53. Keller U, Kumin A, Braun S, Werner S. Reactive oxygen species and their detoxification in healing skin wounds. **J Investig Dermatol Symp Proc**. 2006; 11: 106-111. ISSN 1529-1774. [\[CrossRef\]](#).

Histórico do artigo | Submissão: 27/08/2020 | Aceite: 03/11/2020 | Publicação: 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Souza MCS, Moura VM, Mourão RHV, Fachin-Espinar MT et al. Antimicrobial activity of Amazonian plant species against the causative agents of secondary infection in snakebites. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 280-297. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1084>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Desenvolvimento de coxinha de mandioca sem glúten com ora-pro-nóbis: alternativa aos celíacos e à agroindústria familiar

The development of gluten-free cassava croquet increased with the ora-pro-nobis: a new alternative for the celiac public and for the family agroindustry

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.991>

Lima, Daiane Fatima Marchiori de¹; Forlin, Gessica¹; Padilha, Mayara¹; Gregolin, Graciela Caroline¹.

¹Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP), Rua Benjamin Borges dos Santos, 1100, Fraron, CEP 85503-350, Pato Branco, PR, Brasil.

*Correspondência: daiihlima@outlook.com.

Resumo

Os maus hábitos alimentares vêm desencadeando aumento progressivo de indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis, alergias e intolerâncias alimentares, entre estas a doença celíaca. O estudo teve por objetivo desenvolver uma coxinha de mandioca sem glúten, acrescida com ora-pro-nóbis, agregando valor nutricional ao alimento, e possibilitando uma nova alternativa para o público de celíacos e às agroindústrias familiares. Para atestar a aceitação do produto, composição nutricional e qualidade foram realizadas as análises sensoriais, bromatológicas e microbiológicas. Para análise sensorial elaborou-se as coxinhas na forma frita e assada, sendo que a frita obteve aceitação e intenção de compra superior. As análises bromatológicas da coxinha frita demonstraram teor de gordura e proteínas inferior à convencional, e as análises microbiológicas mostraram-se adequadas à legislação vigente. Conclui-se que a coxinha de mandioca acrescida com ora-pro-nóbis é um potencial produto para a agroindústria familiar e para o público de celíacos.

Palavras-chave: Agricultura familiar. Desenvolvimento de produto. Doença celíaca. Plantas alimentícias não convencionais.

Abstract

The poor eating habits have been triggering a progressive increase in individuals with chronic non-communicable diseases, allergies and food intolerances, including celiac disease. The study aimed to develop cassava croquet without gluten, added with ora-pro-nobis, adding nutritional value to the food and enabling a new alternative for the public of celiacs and family farms. To certify the acceptance of the product, nutritional composition and quality, sensory, chemical and microbiological analyzes were performed. For sensory analysis, croquet were prepared in fried and roasted form, and the fried one obtained superior

acceptance and purchase intention. The bromatological analyzes of the fried croquet showed a lower fat and protein content than the conventional one, and the microbiological analyzes were adequate to the current legislation. It is concluded that the cassava croquet added with ora-pro-nobis is a potential product for the family farming and for the public of celiac.

Keywords: Family farming. Product development. Celiac disease. Unconventional food crops.

Introdução

O aumento da concentração de pessoas nos grandes centros urbanos, associada à participação das mulheres no mercado de trabalho vem induzindo mudanças nos padrões de vida e comportamentos alimentares da população, incluindo o aumento da alimentação fora de casa e a busca por refeições rápidas^[1], o que vêm desencadeando uma série de doenças crônicas relacionadas aos maus hábitos alimentares, como diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, sobrepeso e obesidade, doenças cardiovasculares, além de alergias, intolerâncias e hipersensibilidade alimentares^[2]. Dentre estas, cita-se o aumento progressivo de indivíduos portadores de doença celíaca, patologia caracterizada pela intolerância permanente das proteínas contidas no glúten, sendo que existem ainda investigações a respeito de outras apresentações da doença denominadas como alergia, sensibilidade e intolerância^[3].

A doença celíaca pode atingir pessoas de qualquer idade e sua manifestação depende não só do uso do glúten na dieta, mas também da presença de fatores genéticos, imunológicos e ambientais^[3]. O tratamento da doença inclui a exclusão do glúten da dieta, sendo que a maior dificuldade na alimentação dos celíacos está no acesso aos produtos elaborados com substitutos da farinha de trigo e que apresentem características sensoriais agradáveis ao consumidor^[4].

Diante do exposto, observa-se que a produção de alimentos isentos de glúten é um mercado potencial no ramo alimentício^[5]. Sendo assim, confere uma possibilidade de diversificação da produção, inclusive para as agroindústrias familiares.

Deste modo infere-se a importância dos produtores familiares conhecerem as necessidades do mercado e de seus consumidores, produzindo assim um produto de qualidade, que atenda suas demandas, expandindo o comércio e atraindo novos consumidores em busca do seu produto, beneficiando assim o produtor e o consumidor^[6].

O envolvimento da agroindústria familiar neste cenário possibilita uma nova opção de escolha alimentar pelos celíacos e, concomitantemente, auxilia na permanência dos agricultores familiares no campo, uma vez que a agroindustrialização familiar permite o processamento dos alimentos com qualidade e agregação de valor, gerando renda adicional através da comercialização, sobretudo, em feiras livres ou ainda no mercado institucional^[7].

Salienta-se que agricultura familiar é reconhecida como expressão de diversidade alimentar e promoção de alimentação adequada e saudável, ademais é vista como meio principal para a promoção de uma alimentação sustentável. A *Food And Agriculture Organization of the United Nations* ^[8], entende por dieta sustentável aquela que protege e respeita a biodiversidade e os ecossistemas, é culturalmente aceitável, economicamente acessível e justa, nutricionalmente adequada, segura e saudável, que otimiza os recursos

naturais, favorece a segurança alimentar, nutricional e a qualidade de vida às gerações presentes e futuras. Entretanto, segundo o novo Guia Alimentar para População Brasileira^[9] a população deve restringir o consumo de alimentos ultraprocessados, moderar o consumo de sal, açúcar e gorduras, e priorizar os alimentos *in natura* e minimamente processados.

Dentre os lanches mais consumidos no Brasil está a coxinha, sendo encontrada facilmente em lanchonetes, supermercados e padarias^[10], porém entre os ingredientes da sua composição está a farinha de trigo que contém glúten, o qual deve ser isento das dietas de indivíduos com doença celíaca, além de outros ingredientes que podem estar em excesso como gorduras e sal.

Assim sendo, uma alternativa nutricionalmente viável é a substituição da farinha de trigo, principal ingrediente usado na coxinha tradicional, pela mandioca (*Manihot esculenta*), pertencente à família Euphorbiaceae, uma planta de origem Sul-Americana muito apreciada na culinária brasileira sendo a base de diversos pratos. As suas raízes são ricas em carboidratos e fibras, não contém glúten e é uma matéria-prima de baixo custo, o que tornaria um produto final acessível para o público de celíacos^[11].

Dados da Embrapa destacam que a região Sul do Brasil é a 3ª maior produtora de mandioca com 14,8% de área plantada, sendo a 1ª a região Nordeste com 37,4% e a 2ª a região Norte com 34,6%. Entre os estados os brasileiros o Paraná é o 2º maior produtor, “com pouco mais de 8,9% de área plantada, responde sozinho por 14,79% da produção brasileira de mandioca, com uma produtividade excepcional de 24.234,95 Kg/ha, contra 14.347,90 Kg/ha do Estado do Pará, o maior produtor nacional”^[12]. Frisa-se ainda que, a agricultura familiar sustenta produção de alimentos básicos no Brasil, inclusive sendo responsável por 87% da produção da mandioca no país^[13].

Como opção para melhorar o valor nutricional, bem como promover a diversificação e cultura alimentar, optou-se pelo uso da folha de ora-pro-nóbis (*Pereskia aculeata* Mill.), pertence à família Cactaceae. Esta é considerada uma planta alimentícia não convencional (PANC) a qual possui folhas suculentas e comestíveis com elevados teores de proteína, aminoácidos, vitaminas e minerais, sendo uma importante aliada para agregar valor nutricional aos produtos alimentícios^[14].

O presente trabalho teve por objetivo o desenvolvimento de um salgado do tipo coxinha de frango sem glúten utilizando como principal matéria-prima a mandioca acrescida com ora-pro-nóbis, agregando assim mais valor nutricional ao alimento destinado ao público de celíacos e promovendo a diversificação da produção das agroindústrias familiares. Ressalta-se que o presente trabalho surgiu a partir da demanda de uma agroindústria familiar de panificados de Pato Branco – PR, cuja propriedade dispõe de uma produção significativa de mandioca, e com interesse de produção de alimentos diversificados e para públicos específicos.

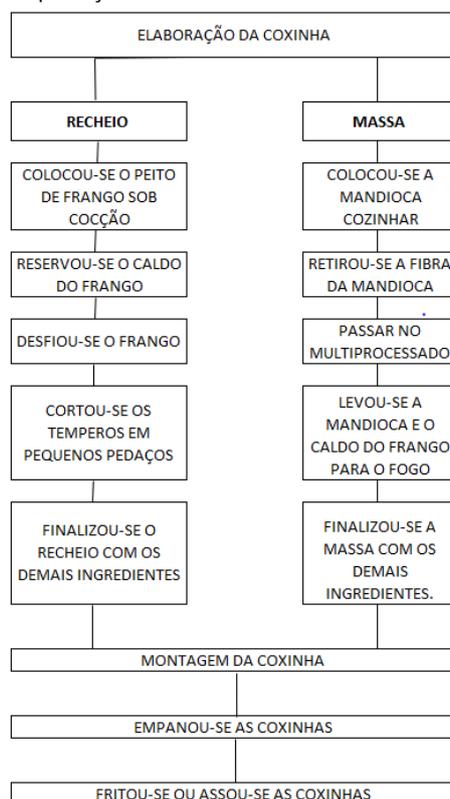
Materiais e Métodos

O desenvolvimento do produto foi conduzido no Laboratório de Técnica Dietética do Centro Universitário de Pato Branco – UNIDEP, as análises bromatológicas e sensorial foram realizadas na mesma instituição, e as análises microbiológicas no laboratório da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, Campus Pato Branco - PR, no período de março a junho do ano de 2019. As matérias-primas foram adquiridas no comércio local do município. O custo da porção (85 g) foi calculado a partir dos valores das matérias-primas no momento da aquisição destas.

As matérias-primas utilizadas no processamento da coxinha foram, mandioca branca, folha de ora-pro-nóbis, farinha de fubá, óleo de soja, farinha de arroz, manteiga sem sal, filezinho de frango, requeijão, tomate, cebola, cravo da índia, tempero verde, colorau, louro e sal a gosto.

As etapas da produção da coxinha de mandioca, frita e assada, estão descritas na (FIGURA 1).

FIGURA 1: Fluxograma das etapas de produção da coxinha de mandioca com ora-pro-nóbis.



Fonte: autoras (2019).

Análise sensorial

Participaram da análise sensorial 44 provadores não treinados, acadêmicos e colaboradores da mesma instituição de ensino, com 18 anos ou mais, excluindo-se da análise sensorial indivíduos portadores de intolerância à lactose. A quantidade da amostra foi de 85 gramas (2 coxinhas), sendo uma frita e uma assada codificadas por número aleatórios. Os provadores preencheram uma ficha com a impressão global do produto, avaliando os atributos cor, aroma, sabor, textura e aspecto geral. Para esta avaliação foi utilizada a escala hedônica estruturada com 9 pontos com notas que variam de desgostei muitíssimo (1) até gostei muitíssimo (9). Já para avaliação da intenção de compra, foi utilizada uma escala de 5 pontos, que vai de certamente compraria (5) a certamente não compraria (1). Os avaliadores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aceitando a participação na pesquisa.

Análises bromatológicas e microbiológicas

A análise bromatológica, dentro do contexto da química analítica aplicada, desempenha importante papel avaliador da qualidade e segurança dos alimentos^[15]. As análises bromatológicas realizadas foram de umidade, cinzas, proteína e lipídeos. O teor de umidade foi determinado pelo método de secagem em estufa

a 105°C até a massa constante^[15], o conteúdo de cinzas que é o resíduo mineral foi determinado após incineração da amostra em mufla a 550°C^[15], a determinação de proteína bruta foi realizada pelo método de Kjeldahl utilizando fator de conversão de nitrogênio em proteína de 6,25^[16], o conteúdo de lipídeos totais (extrato etéreo) foi verificado pelo método de extração em Soxhlet^[16]. O teor de carboidratos foi atribuído por diferença, e as fibras foram analisadas a partir da Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO)^[17].

A amostra do produto foi embalada, identificada corretamente e armazenada sob refrigeração, para ser transportada em sua temperatura usual de conservação até o laboratório de análises microbiológicas. Foram analisados coliformes a 45°C/g; *Estaf. coag.* positiva/g; *B. cereus*/g; *Salmonella* sp/25 g, segundo a Resolução n° 12, de 02 de janeiro de 2001, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)^[18].

Os dados das análises, sensorial e bromatológicas foram tabulados em Planilha Eletrônica *Microsoft Excel*® (2010), aplicando-se estatística descritiva, frequência, porcentagem, média e desvio-padrão.

Resultados e discussão

Por meio da análise sensorial observou-se que a coxinha frita obteve melhor aceitação para os avaliadores (TABELA 1). Acredita-se que este resultado seja devido às características sensoriais e organolépticas da coxinha frita ter sido mais próxima da coxinha tradicional.

TABELA 1: Comparativo do índice de aceitação entre a coxinha assada e frita.

	Cor da Superfície	Cor do Miolo	Aroma	Sabor	Textura	Aspecto geral
ASSADA	52%	62%	70%	68%	58%	66%
FRITA	70%	74%	76%	80%	72%	78%

Fonte: autoras (2019).

Entre os atributos avaliados destaca-se o sabor, o qual obteve 80% de aceitação entre os avaliadores. Ressalta-se que o aspecto sabor, ou ainda denominado gosto, é captado pelas papilas gustativas presentes na boca de características básicas do alimento, como sabores ácidos, amargos, doces ou salgados. Entretanto, este é um atributo complexo, o qual é influenciado pelos efeitos táteis, térmicos, dolorosos e/ou sinestésico, cuja interface é o que permite diferenciar um sabor do outro^[19].

Segundo Teixeira^[20], para um produto ser considerado com boa aceitação pelos provadores, ele deve apresentar percentuais iguais e/ou superiores a 70%, o produto desenvolvido e avaliado apresentou aceitações positivas em todos os aspectos, demonstrando uma menor porcentagem nos quesitos de cor da superfície e textura, que pode ter sido pelo uso da farinha de milho ao empanar as coxinhas. Tais resultados apontam que o produto é uma boa alternativa ao público celíaco que procura por produtos que atendam suas necessidades e que agradem seu paladar e também aos demais apreciadores, uma vez que o público que avaliou a coxinha incluía não portadores de doença celíaca. Os resultados equivalentes a cada atributo constam na (FIGURA 2).

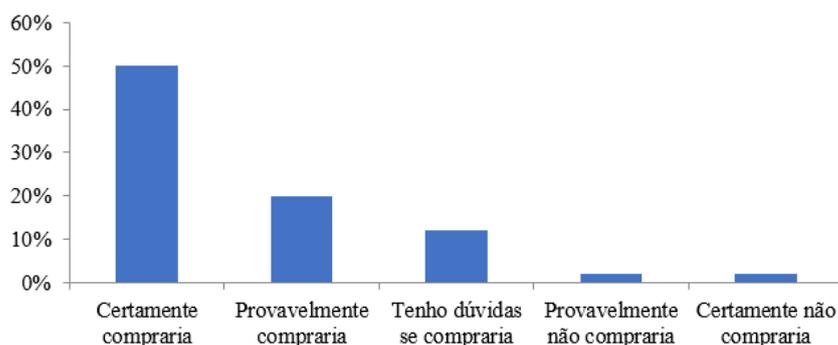
FIGURA 2: Percentual de aceitação por atributo da coxinha de mandioca frita.



Fonte: autoras (2019).

No que tange a análise de intenção de compra, somando-se os itens “certamente compraria” e “provavelmente compraria”, observou-se um percentual significativo de aceitação dos avaliadores (70%), demonstrando ser um produto com potencial de comercialização (**FIGURA 3**).

FIGURA 3: Histograma para a intenção de compra do produto.



Fonte: autoras (2019).

Ademais, acredita-se que os 10% dos provadores que responderam o quesito “tenho dúvidas se compraria”, foram os provadores das amostras que não mais estavam na temperatura ideal consumo, o que pode ter gerado essa possível dúvida na aceitação do produto.

Referente às análises bromatológicas, os resultados obtidos foram expressos em média e desvio padrão, e comparados com os dados de um panificado, do tipo coxinha frita, da Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos^[16] (**TABELA 2**).

TABELA 2: Comparativo das análises bromatológicas.

	Umidade	Carboidratos	Proteínas	Lipídeos	Cinzas
Coxinha Frita de mandioca	56,10±0,12	33,52	4,38±0,28	4,45±0,56	1,55 ±0,030
Coxinha frita tradicional	42,2	34,5	9,6	11,8	1,8

Fonte: As autoras (2019).

A partir deste comparativo observou-se que das análises realizadas apenas o teor de umidade está acima com 56,10%, um valor esperado, pois o produto aparentemente era mais úmido, os demais se apresentam próximos ou abaixo do valor encontrado para coxinha tradicional^[16].

Vale ressaltar a significativa redução no percentual de lipídeos, sendo 11,8% para coxinha tradicional e $4,45 \pm 0,56\%$ para a coxinha de mandioca. Pondera-se que esta pode ser devido a não utilização de ovos na massa da coxinha e no momento de empanar, a menor quantidade de carne no recheio, e à utilização da farinha de milho para empanar a coxinha antes do processo de fritura por imersão. O fato é que este teor reduzido de lipídeos é potencialmente benéfico para o consumidor, uma vez que o consumo excessivo e inadequado destes está associado ao aumento de peso, doenças cardiovasculares, dislipidemias, sobretudo de gorduras saturadas, trans e interesterificadas^[20].

Estudo desenvolvido em 2017^[21] aponta que um salgadinho de frango sem glúten após fritura atingiu teor do lipídeo é de 11,21% em uma porção de 100 g, quanto a deste estudo o teor encontra-se a 4,45% da sua composição, sugerindo que a absorção da gordura foi reduzida.

Ainda, o teor de proteína observado neste estudo foi de 7,14%, já o teor de proteína deste estudo foi de 4,38%, este resultado pode ser devido à baixa utilização de proteínas animais na formulação, como dito anteriormente^[21].

Segundo a Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO)^[17] o teor de cinzas de uma coxinha tradicional é de 1,8% em uma amostra de 100 g, a quantidade do teor de cinzas deste estudo encontra-se muito próxima com 1,55% para 100 g. Esperava-se que com o uso da ora-pro-nóbis a quantidade de cinzas, que corresponde aos minerais, fosse mais elevado, no entanto não foi realizada análise específica de minerais para comparar com os valores de uma coxinha tradicional. Além disso, a redução da quantidade de frango e a não utilização de ovos, pode ser contribuído para redução do percentual de cinzas, uma vez que em 100g de peito de frango cozido há 1,0% de cinzas e no ovo de galinha inteiro cozido 0,8%^[17]. Todavia, a utilização de ora-pro-nóbis conferiu sabor agradável ao produto, além da possibilidade de difundir a utilização e consumo das PANC's nos produtos panificados.

Infere-se ainda que a coxinha de mandioca acrescida com ora-pro-nóbis, pode ser desenvolvida na versão vegana, basta substituir o recheio por ingredientes de origem vegetal como, por exemplo, pela polpa da jaca desfiada, conhecida como "carne de jaca", cujo sabor é semelhante ao frango, sendo uma fruta encontrada em propriedades da agricultura familiar com frequência^[23].

Por fim, a análise microbiológica da coxinha da mandioca apresentou-se padrão segundo a RDC n° 12 ANVISA^[18] (TABELA 3).

TABELA 3: Comparativo entre análises microbiológicas da coxinha frita de mandioca e dos limites da ANVISA.

Parâmetros	Resultados	Limites estabelecidos pela ANVISA
Coliformes termotolerantes a 45°C	<3,0 NMP ⁽¹⁾ /g	10 ³ UFC/g
Salmonella sp.	Ausência	Ausência
Estafilococos coagula +	<10,0 UFC ⁽¹⁾ /g	10 ³ UFC/g

Fonte: Laboratório de Qualidade Agroindustrial – LAQUA/UTFPR-PATO BRANCO. Notas: NMP – Número mais provável, UFC – Unidades formadoras de colônias. Metodologia Utilizada: Instrução Normativa 62 de 26/10/2003 (MAPA).

As análises avaliadas de contagem dos coliformes, salmonela e estafilococos estão ausentes e dentro dos limites estabelecidos pela RDC n° 12 da ANVISA^[18], confirmando a elaboração de um alimento seguro.

No que se refere ao custo da porção, calculado a partir dos valores das matérias-primas, evidencia-se que este resultou em R\$ 0,82, valor significativamente baixo e acessível, embora ainda seja preciso somar os demais custos de produção como, energia, mão de obra, embalagem e custos de logística.

Conclusão

Sabendo-se da crescente procura por alimentos isentos de glúten, uma vez que vem se observando aumento progressivo do número de portadores de doença celíaca, a elaboração da coxinha de mandioca acrescida com ora-pro-nóbis, teve resultados satisfatórios nos quesitos de análise sensorial, intenção de compra, análises bromatológicas e microbiológicas. No aspecto sensorial apresentou aceitação e intenção de compra superior a 70%, no aspecto nutricional apresentou baixo teor de lipídio em sua composição quando comparada às coxinhas tradicionais, além disso, pelo baixo custo da matéria-prima este é um produto potencial para a agroindústria familiar.

A coxinha de mandioca acrescida com ora-pro-nóbis demonstrou ser um produto viável para comercialização tanto para o público celíaco como para os consumidores em geral, estando assim de acordo as orientações nacional e internacionais para uma alimentação adequada, saudável e sustentável. Sugere-se em um próximo estudo realizar a avaliação sensorial com indivíduos portadores de doença celíaca, juntamente a um estudo mais aprofundado de viabilidade econômica.

Referências

1. Diez Garcia RW. Reflexos da globalização na cultura alimentar: considerações sobre as mudanças na alimentação urbana. **Rev Nutr.** 2003; 16(4): 483-92. ISSN 1678-9865. [[CrossRef](#)].
2. Neumann AI, Martins IS, Marcopito LF, Araujo EA. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. **Rev Panam Salud Publ.** 2007; 20: 329-339. [[Link](#)].
3. Peña AS, Rodrigo L. **Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.** Omnia Science: Espanha, 2013. ISBN: 978-84-940234-3-9. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
4. Ferreira SMR, Luparelli PC, Schieferdecker MEM, Vilela RM. Cokies sem glúten a partir da farinha de sorgo. **Arch Lat Americ Nutr.** 2009; 59(4): 433-440. [[Link](#)].
5. Pereira HL. **Aceitabilidade e composição centesimal de bolo de chocolate isento de glúten e lactose fortificado com farinha de sementes de melão.** 49f. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação [em Nutrição] Universidade Federal do Maranhão. São Luiz. 2014. [[Link](#)].
6. Orsolin J. Gestão da comercialização na agroindústria rural familiar. **Rev adm.** 2006; 5(8): 15-37. [[Link](#)].
7. Pies M. **Desafios à Agricultura Familiar na construção de um Desenvolvimento Sustentável.** In: Conti IL, Pies M, Ceconello R (org). Agricultura Familiar: Caminhos e transições. Passo Fundo: IFIBE; 2006.
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations. **International Scientific Symposium. Biodiversity and sustainable diets – united against hunger.** Rome, Italy: FAO headquarters, 2010. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 29 Mar. 2020.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira.** 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2014. 156 p. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 30 Mar. 2020.
10. Gonçalves V. **Como montar uma fábrica de coxinha. Novo negócio startup.** Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 12 Mar. 2019.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Alimentos regionais brasileiros**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 484 p. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 19 Jun. 2019.
12. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). **Mandioca em números**. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 29 Jun. 2019.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Censo Agropecuário**. 2006. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 12 Mar. 2019.
14. Kinupp VF. **Plantas Alimentícias Não Convencionais (PANC) no Brasil: guia de identificação, aspectos nutricionista e receitas ilustradas**. 1ª ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2014; 768p.
15. Lutz A. Métodos físicos químicos para análise de alimentos [internet]. 4ª ed. São Paulo: Ial; 2008. 1020 p. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 30 mar. 2020
16. Association Of Official Analytical Chemists. **Official methods of analysis**. 18th ed. Washington: Aoac. 2007; 3000 p.
17. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO / NEPA. 4ª ed. rev. ampl.. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação - UNICAMP/NEPA, 2011. 161p. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 20 Mai. 2019.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução nº 12**, de 02 de janeiro de 2001. Dispõe sobre o Padrão Microbiológico para Alimentos Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 12 fev. 2001; Seção 1. [\[Link\]](#).
19. Teixeira LV. Análise sensorial de alimentos. **Rev Inst Latic Cãn Tostes**. 2009; 64(366): 12-21. [\[Link\]](#).
20. Cunha MA, Reineri D, Loos ED. Cookies formulados com biomassa fermentada de uva-do-japão: uma nova proposta de aproveitamento. **Rev Bras Pesq Alim**. 2015; 6(1): 26-36. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
21. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AMP et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arq Bras Card**. 2013; 100(1Supl. 3): 1-40. ISSN 0066-782X. [\[CrossRef\]](#).
22. Barcelos SC et al. Desenvolvimento, caracterização e avaliação sensorial de salgadinho de frango sem glúten. **Con Ciên Tecn**. 2017; 11(6): 65-74. [\[CrossRef\]](#).
23. Hirdes LS. **“Eu faço carne vegetal, mas não sou açougueiro”**: uma etnografia sobre produção e circulação de alimentos associados ao estilo de vida vegano. 106 f. Pelotas, 2018. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Antropologia] Instituto de Ciências Humanas, Universidade Federal de Pelotas. Pelotas. 2018. [\[Link\]](#).

Histórico do artigo | Submissão: 01/04/2020 | Aceite: 14/07/2020 | Publicação: 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Lima DFM, Forlin G, Padilha M, Gregolin GC. Desenvolvimento de coxinha de mandioca sem glúten com ora-pro-nóbis: alternativa aos celíacos e à agroindústria familiar. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 298-306. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/991>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Educação ambiental no espaço escolar: um olhar voltado para o conhecimento das leis ambientais

Environmental education in school space: a back look for knowledge of environmental laws

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1072>

Oliveira, Rosana Maria de¹; Ferreira, Mariane Grando¹; Benassi, Cassiane Beatrís Pasuck¹; Bär, Maira Vanessa¹; Strieder, Dulce Maria¹.

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), *campus* Cascavel, Programa de Pós-Graduação em Educação em Ciências e Educação Matemática, Rua Universitária, 2069, Bloco de Ciências (prédio novo) - 3º andar/ sala 79, CEP 85819-110, PR, Brasil.

*Correspondência: rosanaoliveira288@gmail.com.

Resumo

Diante do atual cenário de constante degradação do meio ambiente, preconiza-se uma Educação Ambiental que sensibilize o estudante à preservação e conservação do patrimônio ambiental, minimizando, os futuros danos permanentes. Sendo assim, o presente artigo tem por objetivo discutir os aspectos da legislação ambiental com a perspectiva de se tornar um parâmetro para o ensino e aprendizagem no contexto escolar. A partir de uma análise documental e bibliográfica, o trabalho descreve a trajetória histórica da elaboração de leis brasileiras para fins específicos e pondera o trabalho pedagógico em sala de aula como ferramenta crucial neste processo. A partir desse estudo, salienta-se a importância deste ensino para a plena formação de estudantes reflexivos, críticos e com uma postura ambientalista.

Palavras-chave: Meio Ambiente. Legislação. Conscientização. Formação Humana.

Abstract

In the face of the current scenario of constant environmental degradation, it is recommended in Environmental Education that sensitize the student to the preservation and conservation of environmental heritage, minimizing future permanent damage. Thus, the present article discusses the aspects of environmental legislation with the perspective of becoming a parameter of teaching and learning in the school context. From a documentary and bibliographical analysis, the work describes the historical trajectory of the elaboration of Brazilian laws for specific purposes and considers the pedagogical work in the classroom as a crucial tool in this process. Starting from that study, stands out the importance of this teaching is emphasized for the full training of reflexive, critical students with an environmentalist stance.

Keywords: Environment. Legislation. Awareness. Human Formation.

Introdução

Ao longo das últimas décadas as expressões como “meio ambiente”, “ecologia”, “conservação”, “preservação”, “desenvolvimento sustentável” entre outras, foram integrados em nosso dia a dia e apresentam-se como conceitos originários das Ciências biológicas^[1]. Para além de conceitos e simples representações, os termos remetem a uma reflexão sobre os direitos, deveres e a capacidade do homem em compreender a importância de uma boa relação com o meio ambiente por questões de bem estar e sobrevivência.

Com a crescente preocupação com o meio ambiental, justificada pela exacerbada ação das indústrias, criam-se leis que visam frear os avanços das atividades que envolvem apenas a lucratividade em detrimento a degradação ambiental. Essas leis “[...] se compatibilizam com uma nova racionalidade ambiental, tais como o valor intrínseco do meio ambiente e o dever de proteção da vida em todas as suas formas”^[2]. Apesar da legislação ambiental brasileira se apresentar bastante avançada, o meio ambiente ainda continua sendo objeto de intensa devastação, pondo em risco a fauna e a flora do País.

Diante desse cenário, o que se propõe é justamente discutir sobre uma educação ambiental que transpasse o limite de um mero aprendizado de conteúdos, que provoque a reflexão do aluno e a compreensão dos aspectos legais quanto à preservação e cuidado com o meio natural. Sendo assim, julga-se necessário a atuação do professor sob a orientação dos órgãos ambientais responsáveis, na intenção de trabalhar a legislação ambiental com o intuito de conduzir o aluno a pensar na sua responsabilidade enquanto sujeito cidadão pertencente ao sistema ecológico natural.

A trajetória da legislação ambiental no Brasil

As preocupações com as questões ambientais começaram a surgir na década de 1930, quando o Poder Legislativo Brasileiro passa a criar leis que visavam à proteção ambiental. Em 1934, vários adventos ocorreram na tentativa de frear o avanço da degradação ambiental, dessa forma, cria-se o Código Florestal por meio do Decreto nº 23.793/34, que foi substituído pela Lei Federal nº 4.771/65. Neste mesmo ano o Código das Águas passa também a vigorar, através do Decreto nº. 24.643 e posteriormente o Código de Caça e de Mineração, e a criação da Lei de Proteção da Fauna (Decreto nº. 24.645/34)^[3].

Para tanto, com as crescentes discussões em torno dos aspectos ambientais, a Legislação Ambiental se amplia com a instauração da Lei nº. 4.504/64 a qual diz respeito ao Estatuto da Terra. Em seguida, ocorre a reformulação da Lei de Proteção da Fauna nº 5.197/67, e institui-se a Política Nacional do Saneamento Básico, e da criação do Conselho Nacional de Controle da Poluição Ambiental por meio do Decreto nº. 248/67^[3].

Contudo, somente com a Declaração do Meio Ambiente, adotada na Conferência das Nações Unidas, em Estocolmo, em 1972, um olhar global para as questões ambientais passa a ganhar espaço e uma profunda preocupação a respeito do mesmo no Brasil se acentua. Essa declaração estabelece o direito fundamental à preservação do Meio Ambiente e o direito à vida, consagrando os princípios de liberdade, igualdade e de uma vida com condições adequadas de sobrevivência em um ambiente que permita a qualidade de vida. A partir dessa circunstância, o meio ambiente passou a ser considerado essencial para o próprio direito à vida, e a ser pensado de maneira diferente, após a sua consolidação^[4].

A partir da década de 1980, o Brasil contempla um crescente número de diplomas legais voltados à proteção do patrimônio ambiental.

Esses diplomas legais caracterizam a intervenção do Poder Público em matéria ambiental com um triplo sentido: orientar o desenvolvimento de modo a preservar o equilíbrio ecológico do meio ambiente, tido como bem de uso comum, para esta e futuras gerações; prevenir o dano; e punir a degradação ambiental^[5].

Dessa forma, garante ao Meio Ambiente uma condição de proteção e preservação a partir das orientações, prevenção e possíveis punições.

Diante de sua importância, a Política Nacional do Meio Ambiente confere ao “[...] meio ambiente à condição de objeto específico de proteção, atribuindo-lhe a condição de patrimônio público de uso coletivo, sob proteção do Poder Público”^[6].

Além disso, a Lei nº 6.938/81 no artigo 3º inciso I entende o Meio Ambiente como o “[...] conjunto de condições, leis, influências e interações de ordem física, química e biológica, que permite abrigar e reger a vida em todas as suas formas” ^[7]. Esta Lei ainda assegura um efetivo equilíbrio do Meio Ambiente, por meio dos atributos impostos pelo Ministério Público tornando-se obrigatório, as indústrias poluidoras, adotar políticas de preservação ambiental, sob o risco de punições severas e pesadas penas. Sobre essas penas e punições, ressalta-se: suspensão de licenças, de atividades e de licitações; o bloqueio de qualquer tipo de incentivo fiscal ou financeiro; e o condicionamento a prestações de serviços comunitários ou em casos extremos, a prisão^[7].

A Política Nacional do Meio Ambiente tem seus objetivos estabelecidos no segundo artigo da Lei nº 6.938/81^[7]:

Art 2º - A Política Nacional do Meio Ambiente tem por objetivo a preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental propícia à vida, visando assegurar, no País, condições ao desenvolvimento socioeconômico, aos interesses da segurança nacional e à proteção da dignidade da vida humana, atendidos os seguintes princípios: I- ação governamental na manutenção do equilíbrio ecológico, considerando o meio ambiente como um patrimônio público a ser necessariamente assegurado e protegido, tendo em vista o uso coletivo; II - racionalização do uso do solo, do subsolo, da água e do ar; III - planejamento e fiscalização do uso dos recursos ambientais; IV- proteção dos ecossistemas, com a preservação de áreas representativas; V controle e zoneamento das atividades potencial ou efetivamente poluidoras; VI incentivos ao estudo e à pesquisa de tecnologias orientadas para o uso racional e a proteção dos recursos ambientais; VII acompanhamento do estado da qualidade ambiental; VIII - recuperação de áreas degradadas; (Regulamento) IX - proteção de áreas ameaçadas de degradação; X educação ambiental a todos os níveis de ensino, inclusive a educação da comunidade, objetivando capacitá-la para participação ativa na defesa do meio ambiente.

O poder Legislativo Federal se dedicou em disseminar uma cultura de preservação ambiental, atribuindo a responsabilidade de fazer cumprir a política para o meio ambiente aos órgãos e conselhos. Além disso, com a promulgação da Carta Magna de 1988, determinou que todos os brasileiros têm o dever legal de promoverem a sustentabilidade ambiental:

Art. 225. Todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações^[8].

Cabe a todos a responsabilidade de preservação e a consciência de que ações contrárias resultarão em danos permanentes ao meio ambiente, o que poderá implicar em consequências graves à qualidade de vida das futuras gerações.

Mendonça^[5] ressalta quatro importantes marcos jurídicos que se impõem e que se apresenta em conformidade às questões relacionadas ao meio ambiente no Brasil. Sendo, portanto, a Lei Federal nº 7347/85 conhecida como Lei dos Interesses Difusos e Coletivos, a promulgação da Lei Federal nº 6938/81 que instituiu a PNMA - Política Nacional de Meio Ambiente, a Constituição Federal de 1988 e a Lei de Crimes Ambientais – Lei Federal nº 9605/98^[9].

Assim, diante da instauração de diversas Leis e parâmetros e ao passo que as discussões, em torno dos aspectos ambientais vão ocorrendo, a ideia de “bem ambiental” surge e institui que tanto o campo privado quanto o campo público obtêm o direito de usufruir, dispor e gozar dos espaços ambientais, porém jamais fazê-lo uma estrutura de propriedade^[10]. É importante deixar claro que, o bem ambiental não é de ninguém, mas ao mesmo tempo dá-se o direito ao seu uso.

Conforme Meirelles^[11], os bens de uso comum, são aqueles que pertencem ao coletivo, caracterizando-se como bens públicos, sendo assim a responsabilidade de equilíbrio ambiental recaem tanto ao Poder Público quanto à própria população.

Com a preocupação crescente em relação ao meio ambiente, a Constituição Federal do Brasil de 1988 denota um caráter ambientalista, que faz do meio ambiente um direito essencial do homem e um bem de uso coletivo, de suma importância para a qualidade de vida. Nesse sentido, o espaço escolar também se faz agente no que corresponde a uma Educação Ambiental que promova a criticidade sobre o uso do espaço ambiental bem como, sua preservação, formação de cidadãos participativos e críticos.

Educação ambiental no espaço escolar

Para Reigota^[12], os objetivos da Educação Ambiental (EA) se remetem a conscientização, ao conhecimento, a mudanças de comportamentos, competências, capacidade de avaliação e a participação dos sujeitos.

Para Libâneo^[13], a educação ambiental contribui na formação humana:

- levando os alunos a refletirem sobre as questões do ambiente no sentido de que as relações do ser humano com a natureza e com as pessoas assegurem uma qualidade de vida no futuro, diferente do atual modelo economicista de progresso;
- educando as crianças e jovens para proteger, conservar e preservar espécies, o ecossistema e o planeta como um todo;
- ensinando a promover o autoconhecimento, o conhecimento do universo, a integração com a natureza;
- introduzindo a ética da valorização e do respeito à diversidade das culturas, às diferenças entre as pessoas, pois os seres humanos estão incluídos no conceito de natureza;
- empenhando os alunos no fortalecimento da democracia, da cidadania, das formas comunitárias de discutir e resolver problemas, da educação popular;
- levando a tomadas de posições sobre a conservação da biodiversidade, contra o modelo capitalista de economia que gera sociedades individualistas, exploradoras e depredadoras da natureza biofísica e da natureza humana^[13].

Diante das considerações no país a EA no espaço escolar tem-se mostrado presente em encaminhamentos curriculares como nos antigos Parâmetros Curriculares Nacional - PCN's^[14] no que tange a disciplina de Ciências, nas Diretrizes^[15] e no atual documento vigente para nortear o ensino no caso a Base Nacional Comum Curricular (BNCC)^[16]. Entretanto, nem sempre foi assim devido ao longo processo político que

percorremos para a instauração de leis que garantissem políticas voltadas para o meio ambiente e que mais para frente frutificaram olhares para a instauração como tema importante para o ensino nas escolas.

Nessa ótica pode-se referenciar a década de 1980 como marco em que este olhar nasce^[17]. Por esta perspectiva, dentro do espaço escolar com o conhecimento das leis promulgadas bem como, no amplo cenário de discussões acerca da EA na educação, a escola deve contribuir na necessidade de conscientização sobre os problemas ambientais, formar seus alunos para serem críticos, participativos, agentes de mudanças e fomentadores de diálogos, fugindo do senso comum.

Contudo, Poncio e Silva^[18] advertiram que a EA se delineou em três vertentes de concepções político-pedagógicas desde que começou a ser abordada, sendo estas a conservacionista, pragmática e a crítica. Os autores indicam que a vertente conservacionista encaminha uma EA apenas para a conscientização da preservação do meio ambiente, já a pragmática procurou conscientizar e sensibilizar os cidadãos em suas atitudes e comportamentos. Porém, foi a crítica que considerou a complexidade do todo como a “[...] da relação homem-natureza e questionar o modelo econômico vigente [...]”^[18]. Assim, ao apresentarem estas três vertentes, explanam a coalizão com a vertente crítica, visto que, para os autores, formar uma sociedade na EA deve contemplar “[...] pressupostos não apenas técnicos, mas políticos, éticos e ideológicos, com autonomia para enfrentar os problemas sociopolíticos, ambientais e sociais”^[18]. Mediante tais considerações, concordamos e observamos a importância de o papel da escola considerar os elementos da vertente crítica para a formação ambiental dos alunos.

Lindino^[19], ao tratar dos espaços em que a EA está sendo disseminada, atribui os locais de espaços formais, espaços não formais e espaços informais. Para a autora o espaço formal é atribuído à escola que contempla currículos, metodologias e avaliação dos alunos, instauradas. No que corresponde aos espaços não formais, uma EA é caracterizada e vivenciada em diferentes espaços e considera um pluralismo de metodologias na educação. Além disso, os espaços não formais caracterizam o trabalho da EA nas organizações, empresas e no governo. Por fim, no que corresponde a educação em espaços informais a autora caracteriza como exemplo os meios de comunicação, onde retratam informações acerca da temática EA e que não necessariamente precisam dar continuidade com projetos e formação dos sujeitos.

Nesta ótica, apoiamo-nos em Reigota^[12], que explica que a EA não necessariamente deve ser vivenciada apenas no ambiente de sala de aula pois, para se tornar prazerosa ela pode transitar em espaços como a cozinha escolar no estudo sobre agrotóxicos e transgênicos hábitos alimentares e o desperdício. Também, o uso dos terrenos que a escola detém é um meio de ensino e aprendizagem para estudar a biodiversidade do meio que vivem. Além disso, o autor cita os espaços de natureza preservada como os parques ecológicos e as florestas, e até mesmo as visitas em indústrias próximas. Para Reigota^[12], considerar uma EA que considere o ambiente, bem como a realidade em que o sujeito vive é essencial.

Entretanto, mesmo com propostas sobre uma melhor maneira e possibilidades de trabalhar com a EA na escola, Sterchile e Quinelato^[17] apontam que a EA está em embate com os métodos pedagógicos promulgados. Por essa perspectiva, os autores aludem que a EA tem o objetivo de não se fragmentar nas diferentes disciplinas mas, sim de fortalecer a “[...] construção do conhecimento completo [...]”^[17] ou seja, com tal afirmação, expomos que, com o uso da interdisciplinaridade a estruturação do conhecimento por parte dos alunos torna-se mais expoente, com a consideração de que a EA permeie nas demais disciplinas seja em História, Ciências, Matemática, Português, Geográfica, Arte, até mesmo em Educação Física.

No entanto, muitos docentes ficam resistentes a tais entrelaçamentos com as outras disciplinas, contudo devem compreender que uma educação interdisciplinar entre Ciências e as outras disciplinas proporcionará inovação, ascensão de discussões sobre os aspectos humanos e sociais bem como, reflexões^[20].

Nesse prisma, considerar a formação dos professores para trabalhar com a EA é fundamental. Fracalanza et al.^[21] asseveraram que é importante que nesta formação o “[...] acesso às informações disponíveis e sistematizadas pela produção acadêmica e científica [...]” sejam expostas a estes para ampliar o leque metodológico com a EA em ambiente escolar.

A partir das considerações apontadas até o momento, do percurso das leis ambientais no país, da adoção de uma formação crítica na educação formal, que considere o ambiente que o sujeito vive, do uso de diferentes espaços como o não formal e o informal para a educação ambiental, da ação interdisciplinar e da importância da formação do professor, o conhecimento das leis como tema integrante da EA deve se contextualizar como algo necessário em todos os níveis de ensino da educação básica.

Visto que, para o aluno tornar-se um cidadão consciente sobre o que é meio ambiente, como preservá-lo, quais as consequências sem sua preservação, ser crítico e atuante nas decisões acerca do mesmo, é imprescindível o conhecimento da legislação. A escola tem importante papel, para que o aluno se fortaleça na participação e conhecimento das políticas voltadas para o meio ambiente e a EA, pois são elas que norteiam os rumos das ações sobre a temática.

Materiais e Método

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de artigos, livros, dissertações e teses, a fim de discutir pontos considerados relevantes sobre a temática apresentada.

Resultados e Discussão

Indubitavelmente, faz-se necessária uma reflexão acerca do trabalho pedagógico com a EA no ambiente escolar acerca da legislação ambiental, pois, trata-se de uma política pública. Diante disso, Sorrentino et al.^[22] elucidaram que a política pública pode ser definida pelo conjunto formal e informal que, por deter um poder faz a resolução pacífica dos conflitos, além de melhorar o bem comum. No país, os autores indagaram que muito existe o pensamento de que leis elaboradas pelas políticas públicas correspondentes ao meio ambiente não são efetivadas.

Todavia, as leis de cunho ambiental estão também dispostas para questionamentos e no ambiente escolar os mesmos podem surgir com ricas contribuições, novos olhares e sugestões por parte dos alunos. Além disso, é importante salientar que a EA está vinculada às políticas públicas promulgadas pela legislação.

De acordo com Alves^[23], a EA e a leis em torno dela, são elementos intrínsecos, e por meio da educação os cidadãos compreenderam que a lei tem por objetivo, não apenas reprimir condutas indesejáveis, mas trazer direitos à sociedade. A partir da educação é possível assegurar a compreensão de tais aspectos e evitar que o homem perca sua liberdade ao não respeitar às leis. Sendo assim, Duarte^[6] ressalta:

Uma educação que não contempla o conhecimento e a crítica da legislação sobre o meio ambiente, não atende de maneira plena uma condição de educação ambiental, porque as **leis fazem parte da organização social humana, e ignorar a necessidade de seu conhecimento é levar o cidadão ao risco de incorrer em ilícito/crime ambiental.**

Por fim, é necessária a compreensão que três vieses são responsáveis pela legislação no que tange à EA sendo, o Ministério da Educação (MEC), Ministério do Meio Ambiente (MMA) e o Programa Nacional de Educação Ambiental (ProNEA)^[22]. Entretanto, mesmo com uma legislação ambiental brasileira completa, esta não tem surtido resultados positivos na contenção da degradação do meio ambiente. Assim, são necessários mecanismos para alcançar a enculturação do sujeito em relação a sustentabilidade, ao **respeito e a legislação ambiental**^[24]. Assim, a escola tem o papel de realizar essa enculturação formando cidadão sabidos, com novas percepções, críticos e atuantes frente a legislação ambiental inserida em espaço nacional.

Com tais considerações, o trabalho com a legislação ambiental como eixo relação a EA pelo professor e alunos no espaço escolar é um poderoso campo de diálogo, de grande potencial para promover a crítica na realidade social e acerca de como as leis instauradas se apresentam. Além disso, diante de tal abordagem de Duarte^[6], há uma certa “biologização” neste campo, fazendo muitos professores equivocarem-se, ao pensar que a EA perpassa apenas pela educação ecológica, no sentido mais puro da palavra.

Essa condição leva o professor a pensar na impossibilidade de uma educação para além do plano ecológico, tornando a tarefa de aprender e ensinar as leis algo extremamente impossível. Focando assim, em atividades escolares embasadas em textos, passeios, vídeos. Em ressalva, não que essas formas de aprendizagem não são importantes, todavia ter aulas onde o professor leve as leis, documentos nos quais estas se encaixem, e que os alunos aprendam sobre o que elas explanam que possa ser motivado a sugerir novos encaminhamentos políticos para mudanças de leis ambientais é de favorável valor.

Por tratar-se de tema transversal é neste sentido que se percebe a necessidade de uma EA que contemple a legislação ambiental e a possibilidade de reflexão, baseada nos fundamentos epistemológicos e pedagógicos dessa disciplina.

Conclusão

A partir do exposto, entende-se que a Legislação Ambiental para sua instauração no país, percorreu por congruentes discussões até a sua construção. Desse modo, a mesma acompanha um dos objetivos da EA, do qual prioriza a disseminação do conhecimento essencial para a preservação do meio ambiente. Com discussões em sala de aula sobre as leis vigentes acerca do meio ambiente, será possível ampliar o olhar do estudante para as questões ambientais. Nesse pressuposto, a EA no contexto escolar, adentra como um conteúdo preponderante que pode aliar o ensino das leis ambientais e fomentar uma reflexão acerca dos aspectos que envolvem a relação homem-natureza.

Além disso, como ponto principal deste artigo, destacamos que as leis ativas acerca do meio ambiente sejam debatidas com os alunos pelo professor, para que apontem suas críticas, possíveis mudanças e que embasem novos diálogos e olhares futuros de preservação e sensibilização. Por esse panorama, apenas dispor de sensibilizar os alunos para a preservação do ambiente em que vivem, por meio da EA, pode não ser a única forma de trabalhar na formação do sujeito crítico. Acredita-se que o primeiro passo seja a

compreensão da Legislação Ambiental, como o intuito de propor um trabalho diferenciado em sala de aula, que prime por envolver os aspectos políticos de ação e preservação do meio ambiente.

Referências

1. Lange MBR. A conservação da natureza: Conceitos e breve histórico. In: Rios AVV, Irigaray CTH. (Org.). **O direito e o desenvolvimento sustentável: curso de direito ambiental**. São Paulo: Pierópolis: IEB, 2005. e-ISBN: 978-85-7596-269-5.
2. Dal Magro, EC. **Direito fundamental ao meio ambiente ecologicamente equilibrado: Em busca da construção de uma nova racionalidade ambiental**. Novas Edições Acadêmicas. 2014. 204p. ISBN-13: 978-3639694918.
3. Silva TC. **O meio ambiente na Constituição Federal de 1988**. Âmbito Jurídico. 2009. [\[Link\]](#).
4. Gomes A. Legislação Ambiental e Direito: Um olhar sobre o artigo 225 da Constituição da República Federativa do Brasil. **Rev Cient Eletr Adm**. 2008; 8(14): 1-8. ISSN 1676-6822.
5. Mendonça PR (Org.). Ministério da Educação. Secretaria de Educação Fundamental. **Educação Ambiental Legal**. Brasília, 2004. 61p. [\[Link\]](#).
6. Duarte RM. **Legislação Ambiental, Educação Ambiental e Formação do Sujeito Ecológico**. Santa Maria. 2014. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso [Especialização em Educação Ambiental] Centro de Ciência Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, UFMS, Santa Maria, RS. 2014. [\[Link\]](#).
7. Brasil. **Lei 6.938**, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. Brasília: Presidência da República. [\[Link\]](#).
8. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Presidência da República. 1988 - **Art. 225**. [\[Link\]](#).
9. Brasil. Ministério do Meio Ambiente /Ministério da Educação. **Programa Nacional de Educação Ambiental – ProNEA**. 3ª ed. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2005. [\[Link\]](#).
10. Fiorillo CAP. Direito Ambiental Internacional e Biodiversidade. **Rev CJF**. 1999; 3(8).
11. Meirelles HL. **Direito Administrativo Brasileiro**. 30ª ed. São Paulo: Editora Malheiros, 2005. ISBN: 8574206881.
12. Reigota M. **O que é Educação Ambiental**. São Paulo: Brasiliense, 2009. ISBN: 9788511001228.
13. Libâneo JC. **Organização e Gestão da Escola: Teoria e Prática**. São Paulo: Alternativa, 2013. ISBN-10: 8567281008.
14. Brasil. **Parâmetros Nacionais Curriculares: Ciências Naturais**. 1997. [\[Link\]](#).
15. Brasil. **Diretrizes Curriculares da Educação Básica**. 2013. [\[Link\]](#).
16. Brasil. **Base Nacional Comum Curricular**. 2018. [\[Link\]](#).
17. Sterchile A, Quinelato AL. **A Educação Ambiental no Ensino Fundamental**. In: Lindino TC. (Org.). Educação Ambiental: outros discursos, distintos olhares. Cascavel: Edunioeste, 2015. Cap. 4. p.61-71.
18. Poncio AP, Silva LC. **Teorias sobre a Educação Ambiental**. In: Lindino TC (Org.). Educação Ambiental: outros discursos, distintos olhares. Cascavel: Edunioeste, 2015. p.29-44.

19. Lindino TC. **A Educação Ambiental e seus escopos formal, não formal e informal.** In: Lindino TC (Org.). Educação Ambiental: outros discursos, distintos olhares. Cascavel: Edunioeste, 2015. Cap. 3. p.45-60.
20. Senciatto T, Cavassan O. **Para além da razão: reflexões sobre o papel das emoções e das aulas de campo em ambientes naturais no ensino de ciências e em Educação Ambiental.** In: Talamoni JLB, Sampaio AC (Org.). Educação Ambiental: da prática pedagógica à cidadania. São Paulo: Escrituras, 2003. p. 41-58.
21. Fracalanza H, Amaral IA, Neto JM, Eberlin TS. **A educação ambiental no Brasil: Panorama Inicial da Produção Acadêmica.** 2005. [[Link](#)].
22. Sorrentino M, Mendonça RTP, Ferraro Junior LA. Educação ambiental como política pública. **Ed Pesq.** São Paulo. 2005; 31(2): 285-299. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
23. Alves GF. **Multi, inter e transdisciplinaridade na educação ambiental.** 2011. [[Link](#)].
24. Zamian M. **Uma perspectiva histórica da evolução da legislação florestal brasileira.** 2007. 5º Congresso de Pós-Graduação, Anais da 5ª Amostra acadêmica da Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP. Piracicaba. 2007. [[Link](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 07/08/2020 | **Aceite:** 15/06/2021 | **Publicação:** 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Oliveira RM, Ferreira MG, Benassi CBP, Bär MV et al. Educação ambiental no espaço escolar: um olhar voltado para o conhecimento das leis ambientais. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 307-315. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1072>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Evidências científicas para o uso popular de frutos e plantas medicinais utilizadas por portadores de câncer no Piauí

Scientific evidence for the popular use of fruits and medicinal plants used by cancer patients in Piauí

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.859>

Amorim, Vivianne Rodrigues^{1*}; Gomes, Débora Cássia Vieira¹; Silva Filho, José Couras da¹; Leite, Gustavo Venicius Campos¹; Rodrigues, Luis Alberto de Sousa¹; Severo, Witer Araujo²; Lima Neto, Adelino Soares³; Oliveira, Guilherme Henrique Mendonça Xavier de⁴; Santos, Waleria Barbosa dos⁴; Sousa, Ian Jhemes Oliveira⁵.

¹Universidade Federal do Piauí (UFPI), Farmacêutico (a) do Hospital Universitário (HU-UFPI/EBSERH), Unidade de Análises Clínicas *Campus I*, *Campus* Universitário Ministro Petrônio Portela, SG 07 s/n, Ininga, CEP 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

²Ministério do Exército, Farmacêutico do 2º Batalhão de Engenharia de Construção, Laboratório de Análises Clínicas do Posto Médico da Guarnição de Teresina, Rua Professor José Amável, 353, Cabral, CEP 64000-550, Teresina, PI, Brasil.

³Universidade Federal do Piauí (UFPI), Biólogo do Hospital Universitário (HU-UFPI/EBSERH), Unidade de Análises Clínicas *Campus I*, *Campus* Universitário Ministro Petrônio Portela, SG 07 s/n, Ininga, CEP 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

⁴Artesani Farmácia de Manipulação. Rua Sete de Setembro (Zona Sul), Centro, CEP 64001-210, Teresina, PI, Brasil.

⁵Universidade Federal do Piauí (UFPI), Farmacêutico do Núcleo de Tecnologia Farmacêutica/Laboratório de Cancerologia/Universidade Federal do Piauí, *Campus* Universitário Ministro Petrônio Portela, SG 07 s/n, Ininga, CEP 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

*Correspondência: viviani.amorim@hotmail.com.

Resumo

Vários produtos são utilizados para tratar os mais variados tipos de cânceres, esses produtos são desde medicamentos industrializados até o uso de plantas medicinais. O presente trabalho buscou identificar se existem evidências científicas para utilização de frutos e plantas medicinais como auxílio farmacológico no tratamento de portadores de cânceres de qualquer natureza que residem no estado do Piauí. Trata-se de uma revisão de literatura descritiva e exploratória que se embasou tanto na prática popular do uso alguns frutos e de plantas medicinais como na literatura científica de sites como: SciElo, Science Direct, Web of Science, PubMed e BVS (Biblioteca virtual brasileira). Foram utilizados como palavras-chave os termos: Neoplasia ou Câncer, plantas medicinais. Foram analisados o Noni, a beterraba vermelha, a graviola, a babosa, o açafraão, o açaí e o caju. Foram identificados que em todos eles existem propriedades químicas que justificam seu uso no tratamento do câncer, em algumas situações direto sobre as células cancerígenas e em outras situações em determinados sintomas como redução do estresse oxidativo, dor, inflamação, entre outros. Conclui-se que os produtos analisados têm comprovação científica para uso em pacientes oncológicos, no entanto seu uso deve ser com moderação e sempre com acompanhamento médico.

Palavras-chave: Câncer. Plantas medicinais. Uso popular.

Abstract

There are several products that are used to treat the most varied types of cancer, these products are from industrialized medicines to use of medicinal plants. The present work seeks to identify if there is scientific evidence for the use of fruits and medicinal plants as pharmacological aid in the treatment of cancer carriers of any nature residing in the state of Piauí. Deals with a review of descriptive and exploratory literature based on the popular practice of using some fruits and medicinal plants as well as in the scientific literature of sites such: SciELO, Science Direct, Web of Science, PubMed BVS (Brazilian virtual library). The terms used were as follows: Neoplasia or Cancer, medicinal plants. Noni, red beet, soursop, aloe, saffron, açai and cashew were analyzed. It has been identified that in all of them there are chemical properties that justify their use in the treatment of cancer, in some situations directly on cancer cells and in other situations in certain symptoms such as reduction of oxidative stress, pain, inflammation, among others. It is concluded that the products analyzed have scientific evidence for use in cancer patients, however their use should be in moderation and always with medical follow-up.

Keywords: Cancer. Medicinal plants. Popular use.

Introdução

De acordo com o documento *World cancer report 2014* da *International Agency for Research on Cancer* (Iarc), da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer deve ser considerado como um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, tendo em vista que nas próximas décadas, o impacto dessa doença na população corresponderá a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 na população mundial^[1].

De acordo com os dados publicados pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), em 2015^[2], os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%).

Existem vários produtos que são utilizados para tratar os mais variados tipos de câncer. Tais produtos são desde medicamentos^[3] industrializados até o uso de plantas medicinais^[4]. O uso desses produtos nem sempre está relacionado ao câncer propriamente dito, mas também a sintomas correlacionados, como por exemplo, dor e inflamação, náuseas, vômitos ou até mesmo o aumento do estresse oxidativo^[5].

O tratamento do câncer é bastante complexo porque é uma doença multifatorial que exige intervenções múltiplas, sejam elas médicas, nutricionais ou relacionadas a mudanças no estilo de vida. Além disso, atribui-se sua associação a problemas mentais, emocionais, sociais e espirituais. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente para o tratamento das neoplasias da mama são as cirurgias, a radioterapia, a quimioterapia e a hormonioterapia. E como tratamento auxiliar está o uso de plantas medicinais^[6].

A aplicação de planta com finalidade medicinal é antiga. A fitoterapia surgiu na China por volta de 3000 a.C., onde foram descritas as propriedades da cânfora e do ginseng com fins terapêuticos^[7]. Inicialmente seu uso ocorria junto a rituais e orações, sendo considerado o único meio tradicional de prevenção e/ou tratamento de patologias e lesões dentro de comunidades tradicionais^[8]. Este conhecimento foi repassado de geração em geração. A partir de então, por meio da etnobotânica foram descobertos alguns fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos empregados na medicina^[9].

Diante do panorama brasileiro, em especial dos piauienses, aparecem as terapias complementares ou integrativas, que são descritas como um conjunto de práticas de prevenção, diagnóstico e tratamento, à parte do modelo médico dominante, onde há predomínio da alopatia^[10]. Estima-se que mais de 60% de todos os pacientes com câncer usam métodos complementares de tratamento no curso de sua doença^[11]. Além disso, verifica-se a falta de uniformidade no tratamento do câncer, a necessidade de reduzir a ansiedade dos pacientes e de eles retomarem o controle de sua saúde. Esses fatores são apontados como as possíveis razões para o paciente oncológico buscar a medicina não convencional baseada somente na alopatia^[12].

Torna-se relevante reconhecer o uso de alguns frutos e plantas medicinais por pacientes oncológicos, porque a facilidade de aquisição somado ao baixo custo e a condição socio-econômica de uma parcela significativa da população são fatores que contribuem para o uso dessa prática no país, além da busca por diminuição dos efeitos colaterais provocados pelo tratamento medicamentoso alopático^[6].

O grande limitador do uso de plantas com fins medicinais em tratamentos clínicos é que muitas não possuem estudos que comprovem sua eficácia e/ou possíveis efeitos adversos indesejados, tóxicos ou interações com medicamentos convencionais em uso, daí surge a necessidade de estudos mais aprofundados que descrevam seus mecanismos de ação, sua biodisponibilidade, seus componentes em valores percentuais, bem como outros aspectos que justifiquem ou não o uso de algumas espécies a depender do quadro clínico do paciente^[9].

De acordo com os dados já apresentados e tendo em vista a realidade socioeconômica, cultural e financeira de uma parcela significativa da população piauiense, de semelhante modo como se apresenta também a população brasileira (onde muitas pessoas não têm acesso a educação, a moradia digna, a participar de atrações culturais e de práticas esportivas, muito menos a momentos de lazer, e com relação ao aspecto avaliação laboratorial de saúde, o acesso a realização de exames geralmente se dá através do Sistema Único de Saúde (SUS) e a aquisição de medicamentos alopáticos se restringe aos medicamentos disponíveis pelo SUS nas Unidades Básicas de Saúde (UBS)^[13], o presente trabalho busca identificar se existem evidências científicas para utilização de frutos e plantas medicinais como auxílio farmacológico no tratamento de portadores de cânceres de qualquer natureza que residem no estado do Piauí.

Material e Métodos

O presente trabalho utilizou estudo descritivo e exploratório, baseando-se tanto na prática popular do uso alguns frutos e de plantas medicinais como na literatura científica de sites como SciELO, Science Direct, Web of Science, PubMed e BVS (Biblioteca virtual brasileira). Foram utilizados como palavras-chave os termos: Neoplasia ou Câncer, fruta. Como critério de exclusão foram eliminados da busca artigos que descreviam sobre plantas ou frutos com fins não medicinais, e como critérios de inclusão foram

selecionados somente trabalhos publicados nos últimos 15 anos que descreviam as plantas com fins medicinais e aplicabilidade popular.

Resultados e Discussões

O arsenal terapêutico antineoplásico disponível para compra atualmente em sua maioria não é específico, uma vez que ocasiona a morte de células tanto cancerígenas como de células normais, e as consequências da utilização desses medicamentos são os mais diversos efeitos colaterais. Assim, é de utilidade clínica a pesquisa em novos compostos que apresentem maior seletividade, o que valida a busca de novos alvos farmacológicos a partir de produtos naturais, principalmente, direcionado às plantas usadas na medicina popular^[13].

A busca por medicamentos antineoplásicos tem aumentado, com o objetivo de ampliar as possibilidades de tratamentos, de torná-los mais efetivos e seletivos, ou que visem à descoberta de novas estratégias que impeçam o avanço do câncer. Nesse sentido, uma gama enorme de plantas medicinais tem sido usualmente utilizadas na medicina popular com intuito de reduzir os sintomas e sinais apresentados em pacientes portadores de câncer^[14].

Noni

Um dos alimentos utilizados para fins medicinais é o Noni. Há mais de 2.000 anos o fruto *Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae), conhecida por Noni ou Noni Taiti, tem sido usado na Polinésia, China, Índia e outros lugares para tratar doenças tais como queimaduras, feridas, tumores, indigestões e irregularidades menstruais^[15]. Nos Estados Unidos, a fruta Noni é preparada com a finalidade de suplemento nutritivo. É utilizado também como auxiliar no tratamento de qualquer tipo de câncer e para promover a boa saúde geral, já que atua como um estimulante do sistema imunológico^[12].

O Noni é uma pequena árvore da família das Rubiaceae, originária do Sudoeste da Ásia e foi difundida pelo homem através da Índia e do Oceano Pacífico até as ilhas da Polinésia Francesa. O emprego tradicional da *Morinda citrifolia* L. pelos polinésios atribuía-se aos efeitos relacionados com atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral, anti-helmíntica, analgésica, anti-inflamatória, hipotensora e imune estimulante^[16].

Conforme identificado por Leonardo et al.^[17], o Noni tem corriqueira aplicabilidade no uso popular como antineoplásico. Atualmente, sabe-se que os benefícios da fruta, vão além dos que os polinésios conheciam, sendo utilizado como terapia auxiliar no tratamento de cânceres como os da cavidade abdominal, fígado, pulmão, pele, entre outros.

No Brasil, o Noni é consumido em forma de chás ou no suco misturado a outras frutas para mascarar seu sabor. Dentre os seus benefícios estão: estimular a produção de macrófagos e linfócitos T do sistema imunológico, agindo nas defesas do organismo e auxiliando no tratamento frente a patologias causadas por bactérias, vírus, fungos e até mesmo relacionada a processos neoplásicos^[18]; tem efeitos analgésicos, já que a “xeronina”, princípio ativo mais abundante no fruto, tem a capacidade de contribuir para a normalização da função cerebral onde se origina a dor; além de inibir a função pré-cancerígena e o crescimento de tumores malignos. Acredita-se que a “esqualamina”, outra substância presente no fruto da

Morinda citrifolia L., ataca os tumores ao impedir a formação de novos vasos sanguíneos, os quais, se presentes, alimentariam o tumor, possibilitando o seu crescimento^[19].

Estudo realizado por Palioto et al.^[20] descreveu que a polpa do Noni é rica em antocianinas que são pigmentos pertencentes ao grupo dos flavonoides, rica também em carotenóides e ácido ascórbico.

Os carotenóides e as vitaminas são os compostos mais estudados como agentes quimo-preventivos, pois atuam como agentes antioxidantes, uma vez que sequestram o oxigênio *singlete*, removendo os radicais peróxidos, modulando o metabolismo carcinogênico, inibindo a proliferação celular, estimulando a comunicação entre células (junções *gap*) e aumentando a resposta imune^[20].

Com relação aos flavonoides, eles também constituem uma importante classe dos polifenóis, presentes em relativa abundância na polpa do fruto Noni. Esses compostos possuem diversas atividades biológicas, entre elas, propriedade anticarcinogênica^[20]. O conteúdo de flavonoides amarelos encontrado para a polpa de noni, conforme analisado por Silva et al.^[21] foi de 13,01 mg.100 g⁻¹, valor muito superior ao encontrado por exemplo na polpa de diferentes genótipos de cajá (1,37-5,25 mg.100 g⁻¹).

Estudo desenvolvido por Iloki Assanga et al.^[22] encontrou níveis diferentes de vitamina C de acordo com a maturação e o período de colheita do fruto de noni. O conteúdo de vitamina C no noni decai com a maturação do fruto, como demonstrado pelo estudo^[21], que encontrou valores de 101 a 38 mg.100 g⁻¹, sendo que os menores valores foram obtidos nos frutos maduros.

Beterraba Vermelha

Outro alimento bastante utilizado na culinária é a beterraba vermelha (*Beta vulgaris var. rubra* L., Amaranthaceae) que é cultivada por causa de suas raízes, que possuem um alto valor nutricional e são rotineiramente consumidas depois de processadas^[23]. A beterraba vermelha é utilizada em saladas, em sucos e até mesmo na confecção de alguns pratos exóticos.

O extrato de beterraba vermelha possui antioxidante notável atividade graças a um grupo de moléculas agrupadas sob o nome de betalainas^[23]. As betalainas são compostas de ácido betalâmico, um azoto contendo a estrutura do pigmento no núcleo, a condensação espontânea do ácido betalâmico com os derivados glicosil ou aminas que dão origem a betacianina vermelho ou violeta e a betaxantina amarela, sendo que a primeira apresenta uma atividade antioxidante maior do que a última^[24]. As betacianinas, de acordo com estudo desenvolvido por Farabegoli et al.^[23], inibiram a peroxidação lipídica e o crescimento de várias linhas celulares tumorais, indicando ser um poderoso alimento no tratamento anticâncer.

Além da propriedade antioxidante as betacianinas também apresentam propriedades antibacterianas e antivirais, bem como auxiliam na prevenção de doenças cardiovasculares^[25].

A beterraba também é um dos vegetais com mais alto teor de nitrito (>250 mg/100 g), uma fonte dietética sustentável e econômica de nitrato, estudo desenvolvido por Hobbs et al.^[26] descreveu que o uso da beterraba melhora a vasodilatação independente do endotélio e reduz a pressão arterial no período pós-prandial. Outro estudo desenvolvido com adultos que apresentavam excesso de peso, identificou que a ingestão do suco da beterraba após uma dieta contendo 56,6g de gordura proporcionou uma melhora significativa na disfunção endotelial pós-prandial^[27].

Estudo desenvolvido por Wroblewska et al.^[28] demonstrou que a suplementação de chips de beterraba vermelha na dieta de ratos reduziu alterações metabólicas na dislipidemia, resultando em melhora no perfil lipídico, com a diminuição na concentração sérica de colesterol total, triglicerídeos e tendências na redução da glicose sanguínea, ora se há uma redução no perfil lipídico do corpo conseqüentemente ocorre uma diminuição na peroxidação lipídica e redução no estresse oxidativo.

As folhas e talos de beterraba são ricas em ferro, sódio, potássio^[29], polifenóis, β -caroteno, α -tocoferol e betanina^[30]. Em comparação às raízes, as folhas de beterraba apresentam maior concentração de compostos fenólicos, de flavonóides e maior capacidade antioxidante total do plasma^[31].

Graviola

O uso de suco de graviola feito com água (*Annona muricata* L., Annonaceae) ou o chá de suas folhas também é utilizado costumeiramente por pessoas portadoras de câncer. Em estudo desenvolvido por Silva et al.^[32] citou-se que os extratos de graviola tem papel importante na área medicinal como antiviral, anti-parasita, adstringente, antirreumático e anti-leishmanicida; no entanto o trabalho também evidenciou que a graviola apresenta certo grau de toxicidade (devido a ação das acetogeninas presentes na graviola) e não deve ser consumida em excesso como preventivo para o câncer. Caso a doença já esteja estabelecida, este estudo recomenda que a graviola pode ser utilizada de modo complementar no tratamento, visto que diminui a frequência de tumores no organismo.

Estudo descrito por Souza et al.^[33] descreveu a composição e o valor nutritivo de cada 100 gramas de polpa de graviola, a saber: Água – 78 a 85,3%; Proteínas – 0,62 a 1,7 g; Lipídios – 0,2 a 0,7 g; Glicídios – 11,5 a 18,2 g; Acidez – 0,8 a 3,0 %; Açúcar total – 10,1 a 16,8 %; pH – 3,6 a 4,2; Taninos – 3,6 a 4,2 g; Calorias – 60; Fibra – 1,10 a 4,21 g; Cálcio – 22,0 a 41,6 mg; Fósforo – 28 a 78,4 mg; Ferro – 0,5 a 6,0 mg; Vitamina A – 20 U.I.; Vitamina B1 – 0,1 a 1,0 mg; Vitamina B2 – 0,05 a 0,07 mg; Niacina – 0,9 mg; Vitamina C – 10,5 a 57,0 mg; Aminoácidos Triptofano – 11 mg; Metionina – 7 mg; Lisina – 60 mg.

O metabolismo secundário da *Annona muricata* L. produz grupos de fitoquímicos bioativos, como os alcalóides, compostos fenólicos, flavonóides, terpenos e acetogeninas todos com propriedades antioxidantes. Outros constituintes do fruto da gravioleira são ácidos cítrico, oxálico, caféico, cumárico, esteárico, linoléico, málico, γ -aminobutírico (GABA) e ácido oléico; anonol, campesterol, citrulina, dextrose, etanol, fitosteróis (β -sitosterol, estigmasterol), frutose, ipuranol, manganês, leucoantocianinas, sacarose, taninos^[34].

A maioria dos estudos da fitoquímica de *Annonaceae* não se concentra mais nos alcalóides, mas numa classe de compostos extremamente bioativos que são referidos como Acetogeninas anonáceas. As acetogeninas são conhecidas por serem compostos com potente citotoxicidade. Foi demonstrado que o mecanismo de ação das acetogeninas está relacionado com a nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH): ubiquinona redutase no complexo I, que é a proteína ligada à membrana do sistema de transporte de elétrons mitocondrial e à NADH oxidase ligada à ubiquinona nas membranas plasmáticas das células cancerosas^[35].

Além das acetogeninas, outros compostos que estão presentes em grande percentual na graviola são os alcalóides. Vários alcalóides foram identificados na *Annona muricata* L., entre os quais se destacam: annonaína, anomuricina, anomurina, assimilobina, anomonicina, anonaina, aterospermina, aterosperminina, coclaurina, coreximina, estefarina, muricina, muricinina, normuciferina, reticulina (alcalóide principal), tiramina, tetrahydrobenzilisoquinolinas^[36].

A reticulina (C₁₉H₂₃NO₄) é um alcalóide benzilisoquinolínico sendo conhecida como precursor comum na rota biossintética da morfina e papaverina, e estruturalmente relacionado à papaverina, agente espasmolítico. A reticulina apresenta efeito vasorelaxante por inibir o influxo de cálcio através dos canais cálcio dependente de voltagem; apresenta efeito no sistema dopaminérgico central, e ação bloqueadora neuromuscular^[37].

Em função de sua composição química a literatura descreve que a graviola apresenta diversas propriedades medicinais como: Efeito bactericida em *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* e *S. albus*^[38].

Efeito cicatrizante, uma vez que as folhas contem ácido aminobutírico e a poupa é rica em ácido málico. O ácido málico é um ácido carboxílico encontrado naturalmente em frutas, como a maçã e a pêra, que apresenta atividade anti-séptica e também é empregado na regeneração de ferimentos e queimaduras^[39].

Efeito modulador do Sistema Nervoso Central (SNC), tendo em vista que a reticulina é um estimulador do SNC, enquanto a estafarina e a aterospermina atuam como sedativo. Assim, o extrato da graviola apresenta efeito neutralizador de estresse cerebral indicando ter um potencial adaptógeno^[40].

Efeito citotóxico devido a ação das acetogeninas que inibi o NADH oxidase, por consequência, impede a fosforilação oxidativa, resultando na diminuição dos níveis de ATP celular e reduzindo o desenvolvimento de células tumorais^[41]. Além disso, as células neoplásicas na fase S do ciclo celular são mais vulneráveis à ação das acetogeninas. A anonacina induz o ciclo celular a parar na fase G1 e inibe a progressão da fase S, além de estimular a ação de p53 e p21, proteínas do ponto de checagem do ciclo^[42].

Babosa

A babosa ou Aloe vera (L.) Burm. f. (sinonímia *Aloe barbadensis* Miller, família *Xanthorrhoeaceae*) misturada com água, suco, leite, mel, vinho ou cachaça também está na mesa dos piauienses e é muito comum seu uso entre pessoas portadoras de câncer. Alguns estudos fitoquímicos têm demonstrado a presença de compostos de interesse farmacológico, aos quais têm sido atribuídas diversas atividades: antisséptica (saponina e antraquinona); antitumoral (mucopolissacarídeos), anti-inflamatória (esteróides e ácido salicílico), antioxidante (vitaminas), imuno-reguladora e detoxificante (glucomanas)^[6].

Segundo estudo desenvolvido por Toliopoulos et al.^[43], a Aloe vera foi capaz de aprimorar o sistema imunológico, aumentando a citotoxicidade de células natural *killer* no combate a células cancerígenas em pesquisas *in vitro*, este mesmo estudo demonstrou que a babosa também aumentou a citotoxicidade de células natural *killer* em amostras sanguíneas de voluntários que ingeriram o suco de Aloe vera durante 45 dias.

Ozsoy et al. ^[44] identificaram a presença de vários antioxidantes naturais como flavonóides, ácido ascórbico, β-caroteno e α-tocoferol. Além disso, já foram descritos na literatura que a aloína, aloe-emodina e a acemanana possuem atividades antitumorais e que as antraquinonas presentes nesse fruto induzem a apoptose em células mutadas^[45].

Em estudo de Liu et al.^[46], foi constatado que aloe-emodina, presente na babosa, liga-se a *Mammalian target of rapamycin complex 2* (mTORC2) das células, inibindo sua atividade quinase. Isso leva a uma supressão da progressão do câncer de próstata. Em pesquisa de Saini et al.^[47] estudou-se o potencial

antitumoral da babosa, com os usos tópico (em forma de gel) e oral (em forma de extrato), em ratos com carcinogênese de pele em estágio 2. Verificou-se que os pesos dos roedores apresentaram-se maiores nos grupos de uso da babosa, assim como tiveram menor incidência de papilomas.

Dentre os constituintes da babosa, destacam-se também os polissacarídeos acemanan e glicomanan, que atuam como imunomoduladores, enquanto a antraquinona aloe-emodina é apontada como a principal responsável pelas atividades anticâncer^[48].

Açafrão

Dentre os diversos fatores apontados como responsáveis para o surgimento do câncer, um dos mais discutidos atualmente têm sido o desbalanço de oxirredução, onde a produção de radicais livres tem sido superior ao número de antioxidantes presentes no corpo. Dentre os radicais livres, tem-se destaque para as espécies reativas de oxigênio (ERO) cuja presença de elétrons desemparelhados lhes confere características de instabilidade, com potencial para desencadear o aumento do estresse oxidativo que tem sido descrito como um dos principais fatores relacionados ao surgimento de doenças como aterosclerose, catarata, doenças neurodegenerativas em especial o câncer. Antioxidantes são moléculas que têm como propriedade o bloqueio, a inibição ou o retardo da deterioração oxidativa, reduzindo a ação de radicais livres^[49].

O açafrão é um exemplo de produto vegetal que atua “sequestrando” espécies reativas de oxigênio em situações de estresse oxidativo celular^[50]. A *Curcuma longa* L. ou Açafrão da terra é utilizado para temperar carnes, arroz, saladas, entre outros pratos^[51]. O uso da *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*) tem sido crescente e pode ser administrada de diversas formas. Em geral pode ser por meio da decocção do rizoma a 1% de 2 a 3 vezes ao dia; Infusão de 20g/l, sendo recomendado administrar 200 a 300 ml/dia; Tintura de (1:10) recomendado tomar de 2,5 a 5 ml, de 1 a 3 vezes ao dia; Pó micronizado de 100 mg/ cápsula meia hora antes da primeira refeição; Extrato seco (5:1) recomenda-se 50 a 100 mg/cápsula, ingerido de 2 a 3 vezes ao dia; Extrato padronizado a 95% de curcuminoides, em cápsulas de 450mg/unidade 3 vezes ao dia e Extrato fluido (1:1), sendo recomendado de 30 a 80 gotas/dia divididas em 2 a 3 utilizações^[52].

A composição química do açafrão é bastante variada, tendo como principais classes de compostos os terpenos voláteis, presentes no óleo essencial de diferentes partes do vegetal, além dos curcuminoides, componentes majoritários da fração não-volátil. Estes ocorrem em maior proporção nas rizomas da planta, com destaque para curcumina (CUR) 77%, desmetoxicurcumina (DMC) 17% e bisdesmetoxicurcumina (BDMC) 3%, além de curcuminoides minoritários^[53].

Devido ao perfil estrutural da curcumina, relacionado à sua natureza fenólica e à extensão de conjugação existente, vários trabalhos têm explorado a sua ação como agente antioxidante em diferentes modelos. Esta atividade pode ser atribuída a duas sub-unidades estruturais: o metileno α às carbonilas e as hidroxilas fenólicas. Em ambos os casos, a atividade antioxidante está relacionada à doação de hidrogênio radicalar, que reage com espécies reativas de oxigênio (EROs) e neutraliza possíveis danos celulares, decorrentes da presença desses intermediários^[53].

Um importante alvo bioquímico da curcumina se dá através da inibição da via do Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B). A NF- κ B tem participação em respostas inflamatórias, processos tumorais, além de algumas infecções parasitárias^[54]. Inicialmente, os estímulos extracelulares que ativam a cascata de formação do NF- κ B dependem da presença de espécies reativas de oxigênio, que são decorrentes de lesões, processos

inflamatórios e estresse oxidativo. A presença das hidroxilas fenólicas e da subunidade 1,3-dicetênica da curcumina conseguem capturar os radicais dessas espécies reativas, minimizando a ativação da via^[55].

A curcumina também inibe a óxido nítrico sintase e a ligação no DNA do fator de transcrição de c-jun/AP-1, que são pontos posteriores da via do NF-κB^[54].

Além do NF-κB, outro fator nuclear importante para a ativação celular, conhecido com AP-1, pode ser inibido pela curcumina de forma simultânea^[53]. A ação inibidora da curcumina sobre fatores de transcrição resulta na diminuição de uma grande variedade de citocinas e quimiocinas envolvidas na resposta inflamatória como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucinas 1, 5, 6, 8, 12 e 18 e interferon gama (INF-γ)^[56].

A curcumina e seu derivado benzilidênico mais ativo agem também inibindo a organização estrutural da tubulina e, conseqüentemente, a formação dos microtúbulos, culminando na morte celular por apoptose, sendo um processo importante na contenção do determinados tipos de canceres, como por exemplo, câncer epitelial pulmonar^[53].

O açafrão apresenta também potente ação anti-inflamatória ao inibir fatores de inflamação como: fosfolipase A, LOX – lipoxigenases, COX-2 – ciclooxigenases, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, TNF-α, MCP-1^[56] óxido nítrico, colagenase, elastase e hialuronidase^[57], bem como tem ação antitumoral ao bloquear NF-κB; a associação da curcumina com ciclosporina, pode ser usada como auxiliar na quimioterapia, isto porque apresenta ação bloqueadora da resistência à proliferação de células T^[58].

Açaí

Um alimento bastante consumido no Piauí é o açaí (*Euterpe oleracea* Mart., Arecaceae). Rico em polifenóis variados, sendo a antocianina o polifenol predominante representando mais de 90% do conteúdo polifenólico total desse fruto. Foi demonstrado que essa classe de biomoléculas apresenta atividade como supressor tumoral, inibindo e retardando o crescimento de células de câncer do cólon, e exerce também função pró-apoptótica e antiproliferativa em células de leucemia^[59].

Segundo Pacheco-Palencia e colaboradores^[60], o óleo de açaí extraído da polpa da fruta é rico em fenóis de nonantocianinas, tais como ácidos fenólicos e pro-cianidinas. A polpa do açaí possui cerca de 90 substâncias bioativas. Os polifenóis possuem a capacidade de modular diferentes estágios do processo apoptótico e/ou na expressão de proteínas regulatórias, incluindo a desregulação do NF-κB, clivagem da caspase-3, desregulação expressão antiapoptótica Bcl-2 e Bcl-XL, e o aumento da expressão do proapoptótico Bax^[59].

As antocianinas são pertencentes a classe de polifenóis, e servem como antioxidantes atuando como um fotoprotetor eliminando diretamente as espécies reativas de oxigênio durante o estresse oxidativo^[61]. A antocianina presente em maior quantidade no açaí é a Cianidina-3-glicosídeo e, conforme estudo de Ruginã et al.^[62] induziu-se apoptose que apresentou efeito antiproliferativo em células de câncer melanoma, indicando ser um alimento promissor como coadjuvante no tratamento de alguns tipos de doenças oncológicas.

Pesquisas demonstram que o óleo de açaí em nanoemulsão possui atividade contra células de câncer de pele melanoma em modelos *in vitro* e *in vivo*^[63] e em células não melanoma *in vitro* e *in vivo*^[64]. Apesar de promissor, os mecanismos de ação relacionados às atividades biológicas do óleo de açaí ainda estão sendo investigados.

Por ser muito utilizado pela população piauiense e apresentar potenciais antioxidantes e antitumorais relatados em vários estudos, Silva et al.^[65] investigaram a atividade antitumoral em linhas de células malignas humanas a partir do extrato de açaí da fruta, da casca e semente. Após ensaios de viabilidade MTT, análise morfológica das células a partir da microscopia de luz, eletrônica e de transmissão, foi demonstrada atividade antitumoral na linhagem de células MCF-7, corroborando com os dados já descritos neste trabalho que afirmaram a atividade antitumoral desde fruto.

As análises referentes à avaliação do potencial farmacológico do açaí ainda precisam ser extensivamente expandidas realizando-se estudos epidemiológicos, toxicológicos e outros experimentos *in vitro* e *in vivo* mais detalhados, a fim de construir uma base de dados mais robusta que represente seus efeitos biológicos de forma mais precisa, uma vez que os polifenóis presentes no óleo de açaí são pouco solúveis em soluções aquosas, o que dificulta sua administração e absorção pelo organismo^[66]. Nesse contexto, o encapsulamento desses compostos fitoquímicos em nanoestruturas torna-se uma alternativa plausível para modular a biodisponibilidade e a biodistribuição dos mesmos, potencializando assim seus efeitos biológicos^[67].

Caju

Por fim tem-se também o caju que é um produto bastante consumido não só no Piauí, mas em todo Nordeste, inclusive o cajueiro (*Anacardium occidentale* L., Anacardiaceae), originalmente do Brasil, essa árvore é responsável pela produção do pseudofruto (caju), onde o fruto (castanha do caju) fica presa^[68]. O suco de caju é muito comum no dia a dia do piauiense, seu principal componente químico é o ácido anacárdico (AA), ácido 2-hidroxi-6-pentadecilbenzóico que é um tipo de lipídio fenólico que se tornou de grande interesse nos últimos tempos devido às suas propriedades anti-tumorais, antibióticas, gastro-protetoras e antioxidantes^[69].

Aproximadamente 90% do extrato da semente é composto pelo AA, e a parte restante é constituída por outros componentes relacionados ao AA como cardanol, cardol e 2-metil-cardol^[70]. O AA e seus derivados têm como atividades biológicas inibir a proliferação e induzir morte em diversos tipos de células tumorais como melanomas, cânceres de cólon, próstata, pulmão, cervical, rins e mama^[71].

A sua atividade antitumoral do ácido anacárdico se dá pela inibição da histona acetiltransferase p300, responsável pela regulação do sistema de reparação e de transcrição do DNA. Adicionalmente, o AA bloqueia o fator de transcrição NF- κ B, responsável por controlar a expressão de mais de 400 produtos gênicos diferentes necessários para a sobrevivência e expansão das células tumorais^[72]. O AA foi identificado como o primeiro produto natural inibidor da atividade p300 HAT. Baseado nesses resultados, o uso do AA se tornou um componente muito interessante para o desenvolvimento de tratamentos na área de prevenção do câncer^[73].

Nanotecnologia desenvolvida a base do caju tem se mostrado eficaz no combate a células cancerígenas do cólon, onde se identificou também uma redução nas espécies reativas de oxigênio e redução na citotoxicidade em protocolo que avaliou a viabilidade celular da linhagem de células tumorais HCT-116, indicando ser o caju um alimento com potencial para uso como adjuvante terapêutico no combate ao cancer^[74].

Identificou-se, neste estudo, propriedades farmacológicas dos produtos vegetais utilizados por alguns portadores de cânceres no estado do Piauí (**TABELA 1**).

TABELA 1: Identificação das propriedades farmacológicas dos produtos vegetais utilizados por alguns portadores de cânceres no estado do Piauí.

Nome científico	Nome usual	Método de preparo	Propriedades farmacológicas	Mecanismo de ação
<i>Morinda citrifolia</i> L.	Noni	Chás Sucos	Estimulante do sistema imunológico ^[15] ; útil em queimaduras, feridas, tumores, indigestões e irregularidades menstruais ^[16] ; tem atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral, anti-helmíntica, analgésica, anti-inflamatória, hipotensora e imune estimulante ^[20,21,22] ; ação antineoplásica ^[17]	Ação da xeronina (função analgésica) e da esqualamina (impedi a formação de novos vasos sanguíneos, os quais, se presentes, alimentam o tumor, possibilitando o seu crescimento ^[18,19]
<i>Beta vulgaris var. rubra</i> L.	Beterraba vermelha	Crua Cozida Sucos	Atividade antioxidante ^[25]	Contem betacianinas (inibe peroxidação lipídica e o crescimento de várias linhas celulares tumorais ^[23]
<i>Annona muricata</i> L.	Graviola	Suco Crua	Atividades: antiviral, antiparasita, adstringente, antirreumático e antileishmania, antitumoral ^[32]	Ação da cetogeninas que que destrói as células tumorais ^[32-34]
<i>Aloe vera</i>	Babosa	Misturada com água, suco, leite, mel, vinho ou cachaça	Antisséptica (saponina e antraquinona); antitumoral (mucopolissacarídeos), dantiinflamatória (esteróides e ácido salicílico), antioxidante (vitaminas), imuno-reguladora e detoxificante (glucomananas) ^[44]	Tem em sua composição o aloemodin que liga-se a Mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) das células, inibindo sua atividade quinase. Isso leva a uma supressão da progressão do câncer de próstata ^[44]
<i>Euterpe oleracea</i> Mart	Açaí	Suco Crua	Atividade como supressor tumoral, inibindo e retardando o crescimento de células de câncer do cólon, e exerce também função pró-apoptótica e antiproliferativa em células de leucemia ^[59, 61]	Contem polifenóis que agem modulando diferentes estágios do processo apoptótico e/ou na expressão de proteínas regulatórias, incluindo a desregulação do NF-kB, clivagem da caspase-3, desregulação expressão antiapoptótica Bcl-2 e Bcl-XL, e o aumento da expressão do proapoptótico Bax ^[65, 59] As antocianinas são pertencentes a classe de polifenóis, e servem como antioxidantes atuando como um fotoprotetor eliminando diretamente as espécies reativas de oxigênio durante o estresse oxidativo ^[61]

<i>Curcum a longa</i> L.	Açafrão da terra	Pó para temperar alimentos decocção, Infusão; Tintura; Pó micronizado; Extrato seco e Extrato ^[52]	Anti-inflamatório e analgésico	Ação anti-inflamatória ao inibir fatores de inflamação como: fosfolipase A, LOX – lipoxigenases, COX-2 – cicloxigenases, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, TNF- α , MCP- 1 [52] óxido nítrico, colagenase, elastase e hialuronidase [57] bem como tem ação antitumoral ao bloquear NF- κ B ^[58,75]
<i>Anacardi um occident ale</i>	Caju	Consumido em sucos, vitaminas, sorvetes	Propriedades antitumorais, antibióticas, gastroprotetoras e antioxidantes ^[69] . Inibe a proliferação e induz a morte de diversos tipos de células tumorais como melanomas, cânceres de cólon, próstata, pulmão, cervical, rins e mama ^[70,71]	Atividade antitumoral se dá pela inibição da histona acetiltransferase p300, responsável pela regulação do sistema de reparação e de transcrição do DNA. Adicionalmente, o AA bloqueia o fator de transcrição NF- κ B, responsável por controlar a expressão de mais de 400 produtos gênicos diferentes necessários para a sobrevivência e expansão das células tumorais ^[72,76]

Conclusão

Tendo em vista a realidade financeira, econômica e cultural do Piauí e diante dos exemplos descritos ao longo do trabalho é evidente a importância da inclusão de uma alimentação saudável a base de alimentos de origem vegetal que auxiliem direta ou indiretamente o paciente portador de câncer a ter uma melhora em seu quadro clínico ou simplesmente na diminuição dos sintomas patológicos expressos por esse tipo de indivíduos. No entanto, já é provado que nem tudo que é de origem vegetal faz, necessariamente, bem para saúde. Partindo dessa premissa é que o presente trabalho reafirma a necessidade de somente fazer o uso de produtos de origem vegetal com intuídos medicamentosos, se esses tiverem alguma comprovação científica que fundamente o uso do produto, classifique graus de toxicidades, efeitos terapêuticos e interações medicamentosas que os mesmos possam vir a apresentar.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a Deus, por nos amar de uma forma incrível e por nos capacitar a cada dia. À todos que colaboraram, direta ou indiretamente, para construção desse trabalho e pela ajuda cotidiana.

Referências

1. Stewart BW, Wild CP. **World Cancer Report: 2014**. 1th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014. ISBN: 978-92-832-0429-9.

2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) / Ministério da Saúde. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 15 mar. 2020.
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. **J Clin Oncol**. 2016; 34(14): 1689-1701. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Gumushan AH, Seyhan A. Effects of *Hedera helix* L. extracts on rat prostate cancer cell proliferation and motility. **Oncol letters**. 2016; 12(4): 2985-2991. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
5. Raghavendran HRB, Rekha S, Shin JW, Kim HG, Wang JH, Park HJ et al. Effects of Korean ginseng root extract on cisplatin-induced emesis in a rat-pica model. **Food Chem Toxicol**. 2011; 49(1): 215-221. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
6. Dell'Antonio LR, Coelho CB, Souza CB, Sacramento HT, Zandonade E, Amorim MHC. Uso de plantas medicinais por mulheres com diagnóstico de câncer de mama em um programa de reabilitação. **Rev Bras Pesq Saúde**. 2016; 17(4): 85-97. ISSN 2175-3946. [\[CrossRef\]](#).
7. Mattos G, Camargo A, Sousa CAD, Zeni ALB. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciêns Saúde Colet**. 2018; 23: 3735-3744. ISSN 1413-8123. [\[CrossRef\]](#).
8. Carvalhos JCT. **Formulário Médico-Farmacêutico de Fitoterapia**. 3ª ed. 2012. ISBN: 13 97885-8973155-8.
9. Firmo WDCA, de Menezes VDJM, Passos CEC, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cad pesq**. São Luís, dez. 2011; 18(n. Esp.): 1-6. ISSN 2178-2229 [\[Link\]](#).
10. Reis BO, Esteves LR, Greco RM. Avanços e desafios para a implementação das práticas interativas e complementares no Brasil. **Rev APS**. 2018; 21(3): 365-364. ISSN 1809-8363. [\[CrossRef\]](#).
11. Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSDC, Portela ADS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev Bras PI Med**. 2011; 13(4): 486-491. ISSN 1516-0572. [\[CrossRef\]](#).
12. Pimentel DD, Meira, AMB, de Araújo CRF, Peixoto MI. O uso de noni (*Morinda citrifolia*) por pacientes oncológicos: um estudo bibliográfico. **Rev Saúde Ciên Online**. 2016; 5(1): 37-44. ISSN 2317-8469. [\[Link\]](#).
13. Silva AL, Freitas MED. To beyond the economic criterions of the low-wage work in Brazil. **Organ Soc**. 2016; 23(76): 37-56. ISSN 1984-9230. [\[CrossRef\]](#).
14. Costa-Lotufo LV, Montenegro RC, Alves APN, Madeira SVF, Pessoa C, Moraes MEA et al. A contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Rev Virt Quím**. 2010; 2(1): 47-58. ISSN 1984-6835. [\[CrossRef\]](#).
15. Matoso LML, de Melo CCR, Menezes LMDCS, de Oliveira LE, de Oliveira KKD. As Características e a Utilização do Noni (*Morinda Citrifolia* L.). **Ciêns Desenv Rev Eletr FAINOR**. 2013; 6(1): 43-50. ISSN 1984-4271.
16. Silva LR, Medeiros PVQ, Leite GA, Silva KJP, Mendonça V, Silva GG. Characterization of *Morinda citrifolia* L. (noni) fruit. **Rev Cub PI Med**. 2012; 17(1): 93-100. ISSN 1028-4796. [\[Link\]](#).
17. Palioto GF, Silva CFG, Mendes MP, Almeida VV, Rocha CLMSC et al. Composição centesimal, compostos bioativos e atividade antioxidante de frutos de *Morinda citrifolia* Linn (noni) cultivados no Paraná. **Rev Bras PI Med**. 2015; 17(1): 59-66. ISSN 1516-0572. [\[CrossRef\]](#).

18. Brandão HN, David JP, Couto RD, Nascimento JA, David JM. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Quím nova**. 2010; 33(6): 1359-1369. ISSN 0100-4042. [[CrossRef](#)].
19. Brown AC. Anticancer activity of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit: a review. **Phytother Res**. Oct. 2012; 26(10): 1427-1440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
20. Palioto GF, Silva CFG, Mendes MP, Almeida VV, Rocha CLMSC, Tonin LTD. Proximate composition, bioactive compounds and antioxidant activity of fruits of *Morinda citrifolia* L. (noni) cultivated in Paraná, Brazil. **Rev Bras PI Med**. 2015; 17(1): 59-66. ISSN 1516-0572. [[CrossRef](#)].
21. Silva LRD, Medeiros PVQD, Leite GA, Silva KJP, Mendonça V, Sousa JAD et al. Caracterização físico-química do fruto de Noni (*Morinda citrifolia* L.). **Hort Bras**. 2009; 2. ISSN S267-S271. [[Link](#)].
22. Iloki ASB, Luján LML, Rivera-Castañeda EG, Gil-Salido AA, Acosta-Silva AL, Meza-Cueto CY et al. Effect of maturity and harvest season on antioxidant activity, phenolic compounds and ascorbic acid of *Morinda citrifolia* L. (noni) grown in Mexico (with track change). **Afric J Biotechnol**. 2013; 4630-4639. ISSN 1684-5315. [[CrossRef](#)].
23. Farabegoli F, Scarpa ES, Frati A, Serafini G, Papi A, Spisni E et al. Betalains increase vitexin-2-O-xyloside cytotoxicity in CaCo-2 cancer cells. **Food Chem**. 2017 mar.1; 218: 356-364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
24. Castellar MR, Solano F, Obón JM. Betacyanin and other antioxidants production during growth of *Opuntia stricta* (Haw.) fruits. **Plant Foods Human nutr**. 2012; 67(4): 337-343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
25. Kazimierczak R, Hallmann E, Lipowski J, Drela N, Kowalik A, Püssa T et al. Beetroot (*Beta vulgaris* L.) and naturally fermented beetroot juices from organic and conventional production: metabolomics, antioxidant levels and anticancer activity. **J Sci Food Agri**. 2014; 94(13): 2618-2629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
26. Hobbs DA, Goulding MG, Nguyen A, Malaver T, Walker CF, George TH et al. Acute Ingestion of Beetroot Bread Increases Endothelium-Independent Vasodilation and Lowers Diastolic Blood Pressure in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. **J Nutr Bethesda**. 2013; 143(9): 1399-1405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
27. Joris P, Mensink R. Beetroot juice improves in overweight and slightly obese men postprandial endothelial function after consumption of a mixed meal. **Atherosclerosis**. 2013; 231(1):78-83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. Wroblewska M, Juszkiewicz J, Wiczkowski W. Physiological properties of beetroot crisps applied in standard and dyslipidaemic diets of rats. **Lip Health Disease**. 2011; 10(1): 178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
29. Tivelli SW, Factor TL, Teramoto JRS, Fabri EG, Moraes ARA, Trani PE et al. **Beterraba: do plantio a comercialização**. 2011. 45p.
30. Lee JH, Son CW, Kim MY, Kim MH, Kim HR, Kwak ES et al. Red beet (*Beta vulgaris* L.) leaf supplementation improves Antioxidant status in C57BL/6J mice fed high fat high cholesterol diet. **Nutr Res Pract**. 2009; 114: 114-12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. Ninfali P, Angelino D. Nutritional and functional potential of *Beta vulgaris* cicla and rubra. **Fitoterapia**. 2013; 89: 188-199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
32. Silva LM, Nepomuceno JC. Efeito modulador da polpa da graviola (*Annona muricata* L.) sobre a carcinogenicidade da mitomicina C, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumor (warts) em *Drosophila melanogaster*. **Rev Núcleo Interd Pesq Ext Unipam**. 2011; 1(8): 80-94. ISSN 1806-6399. [[Link](#)].
33. Souza AV, Bertoni BW, Silva CCM, Jorge CR, Sales D, Carmona F et al. *Annona muricata* L. in: **Encontro de estudos avançados em plantas medicinais. Reserva ecocerrado do Brasil**. 2008.

34. Rios MEF. **Estudo da atividade citotóxica e do potencial antitumoral do extrato acetônico das sementes de *Annona muricata* L. (AMSA), em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo***. 122 fs. Fortaleza. 2013. Dissertação de Mestrado. [PPGF - Programa de Pós-Graduação em Farmacologia] Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará, UFCE, Fortaleza. 2013. [\[Link\]](#).
35. Alali FQ, Kaakeh W, Bennett GW, McLaughlin JL. *Annonaceous acetogenins* as natural pesticides; potent toxicity against insecticide-susceptible and resistant German cockroaches (*Dictyoptera*: Blattellidae). **J Econ Entomol**. 1998; 91(3): 641-9. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
36. Kotake Y, Okuda K, Kamizono M, Matsumoto N, Tanahashi T, Hara H et al. Detection and determination of reticuline and N-methylcocoulaurine in the Annonaceae family using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **J Chromatogr B Analyt Technol**. 1998; 806(1): 75-8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
37. Martin ML, Diaz MT, Monteiro MJ, Prieto P, Roman LS, Cortes D. Antispasmodic activite of bezyloisoquinoline alkaloids analogous to papaverine. **PI Med**. 1993; 59(1): 63-67. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
38. Vieira GHF, Mourão JA, Ângelo AM, Costa RA, Vieira RHSF. Antibacterial effect (*in vitro*) of *Moringa oleifera* and *Annona muricata* against gram positive and gram negative bactéria. **Rev Inst Med Trop**. 2010; 52(3): 129-132. ISSN 1678-9946. [\[CrossRef\]](#).
39. Alonso JR. **Tratado de Fitomedicina**. Buenos Aires: Isis Ediciones; 1998 ISBN: 987-97181-0-0.
40. N'gouemo P, Koudogbo B, Tchivounda HP, Nguema CA, Etoua MM. Effects of Ethanol Extract of *Annona muricata* on Penlyenetrazol-induced Convulsive Seizures in Mice. **Phytoth Res**. 1997; 11(3): 243-245. ISSN 1099-1573. [\[CrossRef\]](#).
41. Kojima N, Tanaka T. Medicinal Chemistry of *Annonaceous Acetogenins*: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Analogues. **Molecules**. 2009; 14: 3621-3661. ISSN 1420-3049. [\[CrossRef\]](#).
42. Yuan SSF, Chang HL, Chen HW, Yeh YT, Kao YH, Lin KH. Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. **Life Sci**. 2003; 72(25): 2853-61. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
43. Toliopoulos I, Simos Y, Verginadis, I, Oikonomidis S, Karkabounas S. NK cell stimulation by administration of vitamin C and Aloe vera juice *in vitro* and *in vivo*: A pilot study. **J Herbal Med**. 2012; 2: 29-33. ISSN 2210-8033. [\[CrossRef\]](#).
44. Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for de- generative disorders - Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, β -carotene and α -tocopherol in *Aloe vera*. **Oxid Med Cell Long**. 2009; 2(2): 99-106. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
45. Freitas VS, Rodrigues RAF, Gaspi FOG. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Rev Bras PI Med**. 2014; 16(2): 299-307. ISSN 1983-084X. [\[CrossRef\]](#).
46. Liu K, Park C, Li S, Lee KW, Liu H, He L et al. Aloe-emodin suppresses prostate cancer by targeting the mTOR complex 2. **Carcinogenesis**. 2012; 33(7): 1406-1411. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
47. Saini MR, Goyal PK, Chaudhary G. Anti-tumor activity of *Aloe vera* against DMBA/croton oil-induced skin papillomagenesis in Swiss albino mice. **J Env Pathol Toxicol Oncol**. 2010; 29(2). [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
48. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Zago R, Colciago M, Messina G et al. A Randomized Study of Chemotherapy Versus Biochemotherapy with Chemotherapy plus *Aloe arborescens* sin. **Patien Metast Cancer**. 2009; 23: 171-176. [\[CrossRef\]](#).
49. Pereira BC, Pereira AKDT. Radicais livres: Uma nova abordagem. **Rev Saúde Quânt**. 2012; 1(1). ISSN 2358-4033. [\[Link\]](#).

50. Marchi JP, Tedesco L, Melo AC, Frasson AC, França VF, Sato SW et al. *Curcuma longa* L. o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arq Ciên Saúde - UNIPAR**. 2016; 20(3): 189-194. ISSN 1415-076X. [\[Link\]](#).
51. Wang X, Kim JR, Lee SB, Kim YJ, Jung MY, Kwon HW et al. Effects of curcuminoids identified in rhizomes of *Curcuma longa* on BACE-1 inhibitory and behavioral activity and lifespan of Alzheimer's disease Drosophila models. **BMC - Complement Altern Med**. 2014 Mar. 5; 14: 88. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
52. Alonso J. **Tratado de fitofármacos y nutracéuticos**. Rosário: 1th ed. 2004. p.364-373. ISBN: 987-20292-3-7.
53. Santiago VS, Silva GPM, Ricardo DD, Lima MEF. curcumin, the golden powder from turmeric: insights into chemical and biological activities. **Quím Nova**. 2015; 38(4): 538-552. ISSN 1678-7064. [\[CrossRef\]](#).
54. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. **Rev Immunol**. 2005; 5: 749. ISSN 1600-065X. [\[CrossRef\]](#).
55. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic disease. **J Parenter Enteral Nutr**. 2006; 30(1):45-51. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
56. Bachmeier BE, Mohrenz IV, Mirisola V, Schleicher E, Romeo F et al. Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and-2 in breast cancer cells via NFkB. **Carcinog**. 2008; 29: 779. ISSN 0001-3765. [\[CrossRef\]](#).
57. Rosa CDOB. **Avaliação do efeito de compostos naturais–curcumina e hesperidina–na hiperlipidemia induzida em coelhos**. Viçosa. 2009. 117 fs. Tese de Doutorado. [Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Agrícola] Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Viçosa, UFV, Viçosa. 2009. [\[Link\]](#).
58. Grandi TSM. **Tratado das plantas medicinais: mineiras, nativas e cultivadas**. 1th ed. Adaequatio Estúdio. 2019; 1076-1077. ISBN 978-85-68322-00-0.
59. Dias MMDS, Noratto G, Martino HSD, Arbizu S, Peluzio MDCG, Talcott S et al. Pro-apoptotic activities of polyphenolics from açai (*Euterpe oleracea* Martius) in human SW-480 colon cancer cells. **Nutr Cancer**. 2014; 66(8): 1394-1405. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
60. Pacheco-Palencia LA, Mertens-Talcott S, Talcott ST. Chemical composition, antioxidant properties, and thermal stability of a phytochemical enriched oil from açai (*Euterpe oleracea* Mart.). **J Agric Food Chem**. 2008; 56: 4631-4636. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
61. Ferrari M, Rocha-Filho PAD. Multiple emulsions containing amazon oil: açai oil (*Euterpe oleracea*). **Rev Bras Farmacog**. 2011; 21(4): 737-743. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).
62. Ruginã D, Hanganu D, Diaconeasa Z, Tăbăran F, Coman C, Leopold L et al. Antiproliferative and Apoptotic Potential of Cyanidin-Based Anthocyanins on Melanoma Cells. **Inter J Mol Sci**. 2017; 18(5): 949. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
63. Monge-Fuentes V, Muehlmann LA, Longo JPF, Silva JR, Fascineli ML, de Souza P et al. Photodynamic therapy mediated by açai oil (*Euterpe oleracea* Martius) in nanoemulsion: A potential treatment for melanoma. **J Photochem Photobiol B: Biol**. 2017; 166: 301-310. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
64. Ramos KLV. **Avaliação da citotoxicidade da terapia fotodinâmica mediada por nanoemulsão à base de óleo de açai contra câncer de pele não-melanoma**. Brasília. 2013. 100 fs.,il. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal]. Universidade de Brasília, UNB, Brasília, 2017. [\[Link\]](#).

65. Silva DF, Vidal FCB, Santos D, Morgado-díaz JA, Nascimento MDSA, Moura RS. Cytotoxic effects of *Euterpe oleracea* (Mart.) in malignant cell lines. **BMC Complem Altern Med**. 2014; 14: 175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
66. Daher CC, Fontes IS, Rodrigues RDO, Damasceno GADB, Soares DDS, Aragão CFS. et al. Development of O/W emulsions containing *Euterpe oleracea* extract and evaluation of photoprotective efficacy. **Braz J Pharmac Sci**. 2014; 50(3): 639-652. ISSN 2175-9790. [[CrossRef](#)].
67. Araújo HLLD. **Efeitos de combinações entre o ácido anacárdico derivado da casca da castanha do caju (*Anacardium occidentale*) e o óleo de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.), livres ou nanoestruturados, no tratamento de células de câncer de pele não melanoma, *in vitro***. Brasília, 2017. 86 f., il. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal - Nanociência e Nanobiotecnologia] - Universidade de Brasília, UNB, Brasília, 2017. [[Link](#)].
68. Moraes TC, Pinto NB, Carvalho KMM, Rios JB, Ricardo NMP, Trevisan MTS et al. Protective effect of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale*) on ethanol-induced gastric damage in mice. **Chem Biol Interac**. 2010; 183(1): 264-269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
69. Hamad FB, Mubofu EB. Potential biological applications of bio-based anacardic acids and their derivatives. **Inter J Mol Sci**. 2015; 16(4) 8569-8590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
70. Legut M, Lipka D, Filipczak N, Piwoni A, Kozubek A, Gubernator J. Anacardic acid enhances the anticancer activity of liposomal mitoxantrone towards melanoma cell lines—*in vitro* studies. **Inter J Nanomed**. 2014; 23(9): 653-68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
71. Seong YA, Shin PG, Yoon JS, Yadunandam AK, Kim GD. Induction of the endoplasmic reticulum stress and autophagy in human lung carcinoma A549 cells by anacardic acid. **Cell Biochem Biophysics**. 2014; 68(2): 369-377. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
72. Hemshekhar M, Santhosh SM, Kemparaju K, Girish KS. Emerging roles of anacardic acid and its derivatives: a pharmacological overview. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2012; 110(2): 122-132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
73. Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutri-epigenetics: state of the art and future challenges. **Nat Prod Cancer Prev Therapy**. 2013; 73-132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
74. Vivek K, Chaturvedi NY, Neeraj K, Rai NH, Abd ERA, Bohara IF et al. Pleurotus sajor-caju-Mediated Synthesis of Silver and Gold Nanoparticles Active against Colon Cancer Cell Lines: A New Era of Herbonanocutics. **Molecules**. 2020; 25:18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
75. Orsolin PC, Nepomuceno JC. Potencial carcinogênico do açafrão (*Curcuma longa* L.) identificado por meio do teste para detecção de clones de tumor em *Drosophila melanogaster*. **Rev Núcleo Interdisc Pesq Ext UNIPAM**. 2009; 6: 55-69. ISSN 1806-6399. [[Link](#)].
76. Araújo ECD, Oliveira RAGD, Coriolano AT, Araújo ECDA. Uso de plantas medicinais pelos pacientes com câncer de hospitais da rede pública de saúde em João Pessoa (PB). **Esp Saúde**. 2007; 8(2): 44-52. ISSN 1517-7130. [[Link](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 09/10/2019 | Aceite: 15/06/2021 | Publicação: 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Amorim VR, Severo WA, Lima Neto AS, Sousa IJO et al. Evidências científicas para o uso popular de frutos e plantas medicinais utilizadas por portadores de câncer no Piauí. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 316-332. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/859>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Manejo de biomassa e compostos majoritários de óleos essenciais de espécies do Bioma Pampa

Treatment of biomass and majority compounds of the essential oils of Pampa Biome species

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1065>

Elguy, Lucas Guilherme Perez¹; Trevisan, Adriana Carla Dias^{1*}; Coelho, Marina Pereira²; Oliveira, Yeferson Ely Cavalheiro de¹; Madureira, Luiz Augusto dos Santos².

¹Universidade Estadual do Rio Grande do Sul (UERGS), Unidade Santana do Livramento. Ecos do Pampa. Rua Rivadávia Corrêa, 825, Centro, CEP 97573-553, Sant'Ana do Livramento, RS, Brasil.

²Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Departamento de Química (CFM), Campus Universitário Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

*Correspondência: adriana-trevisan@uergs.edu.br.

Resumo

O Pampa é o único bioma totalmente gaúcho e apresenta grande biodiversidade. Os produtos naturais, especialmente de óleos essenciais provenientes de espécies nativas, podem ser um vetor de inovação em territórios pressionados pelo agronegócio. Assim, este trabalho teve o objetivo de estimular a conservação da biodiversidade do Pampa por meio do uso sustentável de espécies nativas. Avaliou-se técnicas de manejo da biomassa e prospecção química dos óleos essenciais extraídos de três espécies: *Baccharis crispa*, *Eugenia uniflora*, e *Aloysia gratissima*. A biomassa foi coletada e processada e os óleos essenciais extraídos via destilação por arraste a vapor relacionando-se o tipo de beneficiamento e rendimento. Nas três espécies predominaram monoterpenos entre os compostos majoritários. Foram quinze constituintes majoritários com 57,8% de monoterpenos em *E. uniflora*, dez com 72,6% para *A. gratissima* e oito com 88,7% para *B. crispa*. A estruturação de métodos de manejo de populações naturais bem como de plantios comerciais poderá auxiliar na valorização de espécies nativas dominantes e indesejadas no Pampa. Nesse sentido, emerge a oportunidade de utilização dessas espécies na promoção de sistemas produtivos inovadores via arranjos ecoprodutivos locais sustentados, e da pesquisa agroecológica para o desenvolvimento de produtos, com formação de capital humano e criação de mercados.

Palavras-chave: Sociobiodiversidade. Inovação. Conservação do Pampa. Arranjos Ecoprodutivos Locais.

Abstract

The Pampa is the only Brazilian biome found solely in Rio Grande do Sul state. The production of natural products, especially essential oils from native species, can stimulate innovation in territories that are pressured by agribusiness. The objective of this study is to support the conservation of biodiversity in the

Pampa by promoting the sustainable use of native species. This study approaches a technical evaluation of treating the biomass and chemical prospection of essential oils from three species: *Baccharis crispa*, *Eugenia uniflora*, and *Aloysia gratissima*. Monoterpenes are the predominant compounds in the three species. Fifteen majority constituents were found of which 57,8% are monoterpenes in *E. uniflora*, ten major constituents were found in *A. gratissima* of which 72,6% were monoterpenes and 8 were found in *B. crispa*, of which 88,7% were monoterpenes. The organization of management methods for the natural populations and commercial planting could assist in raising the value of now undesired native Pampa species. Thus, a great opportunity to use these species to promote innovative productive systems through local eco-production arrangements is proposed and supported by agroecological research about product development, formation of human capital and creation of markets.

Keywords: Sociobiodiversity. Innovation. Pampa conservation. Local Eco-production Arrangements.

Introdução

Os chamados campos sulinos do Rio Grande Sul, com exceção dos campos de altitude, foram desmembrados do bioma Mata Atlântica em 2004 e considerados, no que tange à classificação brasileira, como bioma Pampa. É o único bioma que se estende por um só Estado, ocupando uma superfície de 178 mil km², o que representa 63% do território gaúcho e 2,1% do território nacional^[1]. Além da metade sul do Rio Grande do Sul, os ecossistemas associados ao Pampa abrangem o Uruguai, o centro-leste da Argentina e o extremo sudeste do Paraguai. Por ser um conjunto de ecossistemas muito antigos, apresenta flora e fauna próprias e grande biodiversidade, forjada por uma atividade econômica centenária, a bovinocultura^[2]. O decréscimo da biodiversidade local tem afetado tanto as estratégias de conservação dos ecossistemas quanto o uso desse patrimônio natural único, influenciando diretamente no declínio da produtividade na pecuária e na possibilidade de usos futuros. Dessa forma, a utilização da biodiversidade vegetal emerge como promotora de conservação e inovação, principalmente às respostas necessárias aos impactos ambientais resultantes dos sistemas produtivos ligados ao agronegócio, especialmente marcados no território do Pampa gaúcho.

Uma das estratégias de inovação no contexto da biodiversidade brasileira é a produção de óleos essenciais (OE), especialmente como fitodefensivos^[3]. Os OE são compostos derivados de terpenóides, monoterpenos e sesquiterpenos e, em menor quantidade, de fenilpropanóides. As plantas que contêm OE geram, no processo de extração, extratos usualmente líquidos, de comportamento hidrofóbico, que exalam odor característico e contêm um variado número de compostos voláteis com alto potencial de uso como fitomedicamentos e fitodefensivos^[4]. Nesse sentido, a biodiversidade remanescente do Pampa destaca-se como uma oportunidade de aliar restauração do bioma e promoção de inovação neste território altamente pressionado pelo agronegócio, além de mitigar os impactos ambientais decorrentes desta atividade.

Assim, com o objetivo de estimular a conservação do Pampa por meio do uso sustentável da sua biodiversidade foram realizadas atividades de manejo agrônomo, complementadas com a caracterização dos compostos majoritários dos OE de três espécies de rápido crescimento, visando embasar futuros arranjos produtivos inovativos. As espécies escolhidas para este trabalho são negligenciadas e indesejadas por muitos agropecuaristas, a destacar: *Baccharis crispa* Spreng, *Eugenia uniflora* L. e *Aloysia gratissima*

(Gillies & Hook) Tronc. Para isso, apresenta-se em seguida uma síntese das principais características botânicas, ecológicas, químicas e atividades biológicas das espécies selecionadas.

***Baccharis crisper* Spreng (Asteraceae)**

Asteraceae é a maior família de plantas com flores já descritas e possui mais de 1600 gêneros, dentre eles *Baccharis*, distribuído do Canadá ao Chile. No Rio Grande do Sul, esse gênero é representado por 20 espécies, sendo três delas comumente encontradas no Pampa, a saber: *B. articulata*, *B. sagittalis* e *B. crisper*^[5]. *B. crisper* é sinônimo de *B. trimera* e *B. cylindrica*, sendo geralmente confundida com *B. myriocephala*, que é um táxon morfológicamente próximo^[5]. Tem comportamento ecológico característico do gênero, uma vez que é dominante nos estágios iniciais de regeneração espontânea da flora ^[6]. É conhecida popularmente como carqueja, vassoura amarga ou chirca. Apresenta porte arbustivo, com altura de 0,5 a 4,0 m, bastante ramificado, com caules na base e ramos verdes com expansões trialadas; dioica, com numerosas inflorescências do tipo capítulo, de cor branco-amarelada, sésseis, dispostas ao longo dos ramos superiores^[5].

As chamadas carquejas, especialmente *B. crisper*, é amplamente utilizada na medicina popular e seus OE possuem importantes atividades biológicas, entre as quais se destacam: antimicrobiana, antioxidante, hepatoprotetora e anti-inflamatória^[7]. Na agropecuária, *B. crisper* tem se destacado com o uso dos seus OE e hidrolatos (HL) (solução aquosa residual do processo de extração) como fungicidas, bactericidas, inseticidas e herbicidas^[8].

Quanto à composição química, seus constituintes majoritários e bioativos são basicamente constituídos por monoterpenos (α - e β -pineno) e sesquiterpenos (carquejol e derivados ésteres)^[9]. Em São Paulo, sob condições de manejo agrônomico, o espatulenol constituiu 98,43% no OE da *B. trimera*^[10]. Estudos com OE de plantas coletadas no Uruguai mostraram em seu conteúdo 150 diferentes substâncias voláteis, das quais 79 destas ainda não haviam sido relatados para a espécie^[11]. Amostras colhidas na região do Alto Uruguai, no Rio Grande do Sul, revelaram 17 substâncias no OE de *B. trimera*^[12]. Com relação ao rendimento, ou seja, a relação entre quantidade de massa verde coletada e quantidade de OE produzido, destacam-se os seguintes resultados para essa espécie: 1,3%, 1,08%, 0,9% e 0,24%^[11,13-15]. O estudo de Torre^[16] investigou o rendimento no verão e inverno, os quais resultaram 0,24% e 0,09%, respectivamente. O autor também registrou que em anos de seca o rendimento aumentou em comparação com períodos mais chuvosos. Em estudos em São Paulo com folhas de *B. crisper* em diferentes épocas de colheita e sistemas de irrigação os resultados direcionam estratégias de manejo agrônomico da espécie^[10].

***Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae)**

Eugenia uniflora, a pitangueira, é uma planta dicotiledônea, nativa brasileira, pertencente ao gênero *Eugenia*, família Myrtaceae, que ocorre desde o México até a Argentina. É um arbusto denso, com altura de 2,0 a 4,0 m, copa arredondada, folhagem persistente ou semidecídua, raiz pivotante e profunda, flores hermafroditas, frutos pequenos, não ultrapassando 5,0 cm de diâmetro, tipo baga globosa, deprimida nos polos e com sulcos marcados longitudinalmente^[17].

Quanto ao seu perfil químico, destaca-se que em Piratini (RS), Prestes et al.^[18] realizaram a extração de OE de folhas de *E. uniflora* pelo método de arraste a vapor e identificou 8 sesquiterpenos. Em Erechim (RS), Brun et al.^[19] identificaram 15 substâncias no OE de pitanga extraído por hidrodestilação, contendo

93,3% de sesquiterpenos. Dos Santos et al. [20] em estudos no Crato (CE), identificaram 9 sesquiterpenos, representando 87,7% da composição total. Figueiredo et al. [21] identificaram 80 sesquiterpenóides, representando uma média de 87,3% da composição total, em amostras provenientes de cinco acessos de plantas coletadas em diferentes locais. Outros pesquisadores, em coletas no Rio de Janeiro (RJ), avaliaram o teor de constituintes majoritários do OE de tecidos jovens e velhos de folhas de pitanga, identificando 9 substâncias que representavam 87,71% da composição total. Nesse estudo, as células de tecidos novos resultaram em 97,8% de sesquiterpenos e 0,4% de monoterpenos, com teores de 88,7% e 3,4%, respectivamente, para os tecidos mais velhos [22]. Em ambiente de Cerrado foi identificado um polimorfismo químico de OE de folhas de pitanga, sendo esse fato atribuído a variações sazonais e ecológicas [23].

Além dos monoterpenos e sesquiterpenos, os polifenóis e carotenóides do OE de *E. uniflora* são fitoquímicos multialvos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antidiabéticas, além de suas ações como biodefensivos [24,25]. Os diferentes resultados dos rendimentos de OE da pitanga em função da idade das folhas são de 0,55% para as folhas jovens e 0,52% para folhas velhas [22]; com Figueiredo et al. [21] detectando uma variação entre 0,9% e 2,2%.

***Aloysia gratissima* (Gillies & Hook) Tronc (Verbenaceae)**

O gênero *Aloysia* inclui 30 espécies, distribuídas nas Américas, indo dos Estados Unidos até a Patagônia. A espécie *A. gratissima* é nativa do México ao Noroeste da Argentina, concentrando-se na região Sul do Brasil [26]. É chamada de garupá, alfazema do Brasil, mimo do Brasil ou cedrón del monte, em espanhol. É um arbusto que pode alcançar 3,0 m de altura, com padrão irregular de crescimento. As folhas são simples, opostas, às vezes alternadas, inteiras ou dentadas, lanceoladas, macias ou subcoriáceas, com brotos fortes e herbáceos. Suas flores de primavera e verão de odor intenso são brancas, fragrantas, em agrupamentos axilares solitários ou geminados ou, ainda, em inflorescências paniculadas e terminais [26].

Em experimentos de extração de OE de misturas de folhas e flores para essa espécie resultaram na identificação de 32 terpenóides, sendo 17 monoterpenos e 15 sesquiterpenos [26]. Soler et al. [27] descreveram que 70% dos constituintes são sesquiterpenos para folhas dessa espécie cultivadas no Uruguai. Em Minas Gerais foram obtidos 56% de monoterpenos em folhas e 11,7% nas inflorescências, e 41,3% e 74,9% de sesquiterpenos, em folhas e inflorescências, respectivamente [28]. Estudos com folhas em Goiânia (GO) identificaram 27 componentes distintos, com 46% de monoterpenos [29]. Coletadas nos meses de novembro e maio em São Paulo, folhas de *A. gratissima* resultaram em uma variação de 34% a 44,3% de constituintes representados por sesquiterpenos e monoterpenos, sempre com a predominância destes últimos [30]. Estudos demonstram que o cultivo de *A. gratissima* sombreada interferiu na diminuição em 50% na produção do OE, ao passo que folhas desenvolvidas a pleno sol apresentaram um acréscimo de 0,94% no rendimento teor de OE [26].

Os dados de rendimento de extração do OE de garupá são variados tanto com relação aos resultados quanto às unidades utilizadas. Santos et al. [28] obtiveram 0,56% de rendimento com inflorescências. Os mesmos autores registraram 0,35%, e Franco et al. [29] 2,0% com folhas secas. Pinto et al. [30] trabalharam com folhas secas em três níveis de sombreamento para extração do OE, obtendo 0,73 g/planta⁻¹ em pleno sol, 0,88 g/planta⁻¹ em 40% de sombreamento e 0,26 g/planta⁻¹ em 80% de sombreamento. Santos [26] avaliou os rendimentos entre ambientes com diferentes níveis de radiação solar incidente e o sombreamento a 50% demonstrou que o maior teor de OE foi obtido quando as plantas foram cultivadas a

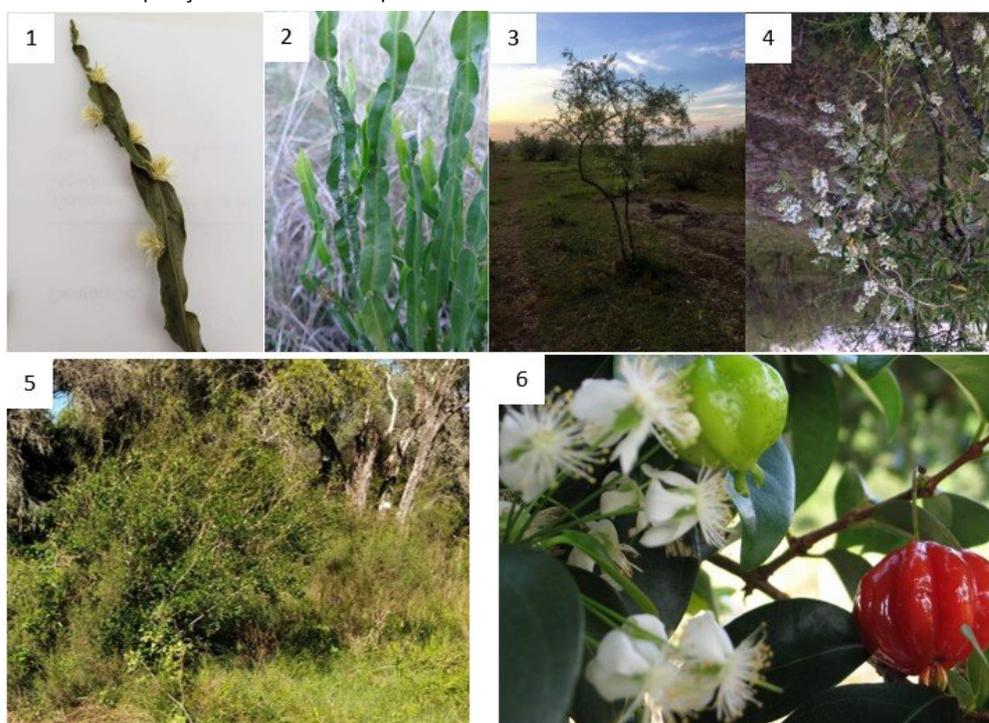
pleno sol com um resultado em rendimento de 1,27 ml/180g de massa fresca. Segundo Souza et al [31], o maior rendimento de OE de folhas de *A. gratissima* obtido em extração por fluido supercrítico (SCCO₂) a 60°C e 200 bar foi de 4,42%. O OE da *A. gratissima* apresenta atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e inseticida [28-33].

Materiais e Método

Manejo da biomassa botânica à extração

Para a seleção das espécies, dois critérios foram levados em consideração: (i) uso pelas comunidades locais, e (ii) crescimento rápido. As três espécies trabalhadas foram registradas no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SisGen) com os seguintes cadastros: nº A98DD5C: *B. crispa*, nº A42A521: *A. gratissima*, nº A917902: *E. uniflora*. O material botânico proveniente de populações naturais do Pampa (FIGURA 1) foi encaminhado ao Herbário da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária Clima Temperado. Para as três espécies, procederam-se a coleta de matéria verde e o processamento em duas épocas distintas do ano; uma no inverno e outra no verão. As especificidades de tratamentos no manejo da biomassa consideraram a distinção entre as espécies. Para *A. gratissima* e *E. uniflora*, na primeira coleta foram obtidos ramos e folhas, com o beneficiamento incluindo a separação do material por órgão vegetal, seguindo-se a extração com a biomassa somente das folhas. Contudo, para a segunda extração utilizaram-se galhos e folhas misturados com cortes de frações de 10 cm. Com *B. crispa*, a primeira coleta foi de toda a parte aérea disponível da espécie (folhas e flores), mantendo-se um corte 20 cm acima do solo. Na segunda coleta foram utilizadas somente folhas provenientes da poda da primeira coleta.

FIGURA 1. Populações naturais das espécies trabalhadas.



Legenda: 1 e 2: *Baccharis crispa*; 3 e 4: *Aloysia gratissima*; 5 e 6: *Eugenia uniflora* (Fotos: Autores).

A síntese dos métodos de coleta e beneficiamento da matéria verde, anterior à extração, está apresentada na TABELA 1.

TABELA 1: Procedimentos de coleta e beneficiamento de biomassa fresca.

Síntese dos procedimentos de coleta e beneficiamento						
Espécie	Variáveis observadas*					
	LC	EC	FC	EQ	PC	FB
<i>Baccharis crispa</i>	CR	OU/PR	MA/ME	TP	FO	INT/PIC/TRI
<i>Aloysia gratissima</i>	CR/APA	OU/PR	MA/ME	MO/SE/TP	FO/RA	INT/PIC
<i>Eugenia uniflora</i>	CR	OU/PR	MA	TP	FO/RA	INT/PIC

*LC: Local de coleta; CR: Campus Rural UERGS; APA: Área de Proteção Ambiental do Ibirapuitã; EC: Época de coleta; OU: Outono; PR: primavera; FC: Forma de coleta; MA: Manual; ME: mecanizado; EQ: Equipamento de coleta; TP: Tesoura de poda; MO: Motosserra; SE: Serrote; PC: Parte coletada; FO: Folhas; RA: Ramos; FB: Forma de beneficiamento; INT: Inteiro; PIC: Picado em 15 cm; TRI: triturado.

Extração e análise de compostos voláteis

O processo de obtenção dos OE via destilação por arraste a vapor, utilizado neste estudo, foi realizado em um extrator industrial da marca @Limana E.I.20/100 de capacidade de 20 litros (**FIGURA 2**). Para a avaliação da extração foram registradas as seguintes variáveis: época de coleta da biomassa (EC), se no inverno ou verão; tipo de manejo (TM); massa fresca (MF); tempo entre coleta e extração (TCE); tempo de extração (TE); quantidade do hidrolato (QHL); quantidade do óleo essencial (QOE); massa óleo essencial (MOE); rendimento do hidrolato (RHL); rendimento do óleo essencial (ROE); coloração do óleo essencial (CO).

O cálculo do rendimento dos OE das espécies trabalhadas, expresso em base úmida (biomassa fresca), foi realizado considerando a relação entre massa do OE e da biomassa fresca, conforme fórmula: $R\% = (M_{OE}/M_{BF}) * 100$, onde: R%= rendimento em percentagem; M_{OE} = massa do OE; M_{BF} = massa da biomassa fresca.

As análises dos perfis dos compostos orgânicos voláteis encontrados nos extratos de OE foram realizadas em parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Departamento de Química - Laboratório de Química Ambiental e Geoquímica Orgânica (LQAG). Foram realizadas análises de três amostras referentes às três espécies desse estudo coletadas durante o outono/inverno. A extração dos compostos voláteis foi realizada por microextração em fase sólida (SPME) de acordo a metodologia proposta por Xing et al.^[34]. Uma alíquota (1 gota de OE) de cada amostra foi transferida para um frasco de 20 mL. Após ser lacrado, o frasco foi mantido em banho maria (modelo MQBTC-910, Microquímica, Diadema, SP, Brasil) a 40°C, sob agitação, durante todo o processo de extração, com um tempo de pré-equilíbrio de 15 min, antes da inserção da fibra extratora. A extração dos compostos voláteis foi realizada pela exposição da fibra (composta por divinilbenzeno/carboxen/polidimetilsiloxano) (Supelco, Bellefonte, PA, EUA) no interior do frasco contendo a amostra, por 40 min e, posteriormente, inserida diretamente no injetor do cromatógrafo a gás (GC) a 250°C por 10 min.

FIGURA 2: Extrator de 20 litros utilizado na obtenção dos óleos essenciais.



A separação dos compostos voláteis foi realizada em um GC modelo Clarus 680 acoplado a um espectrômetro de massas modelo Clarus SQ8, ambos Perkin Elmer (Shelton, CT, EUA) equipado com uma coluna capilar SLB®-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm de espessura de filme) (Supelco, Bellefonte, PA, EUA). As condições de operação do cromatógrafo foram realizadas de acordo com descrito por Xing et al.^[34], sendo operado em modo *splitless* e o programa de temperatura iniciado em 50°C por 1 min, seguido de uma taxa de 5°C min⁻¹ até 130°C, mantido constante por 0,5 minuto, seguindo por uma nova taxa de 15°C min⁻¹ até 250°C, permanecendo por 10 min. O gás de arraste foi hélio 5,0 (99,999% de pureza), com vazão de 1 ml min⁻¹. A temperatura da fonte de íons e da linha de transferência foram 200°C e 250°C, respectivamente. O espectrômetro de massas foi operado em modo de ionização por elétrons (EI) a 70 eV. As análises foram realizadas em modo *full scan*, monitorando em uma faixa de 40 a 400 (m/z). Os compostos foram tentativamente identificados por interpretação dos espectros de massas e comparação com os espectros disponíveis na biblioteca NIST (National Institute of Standards and Technology).

Resultados e Discussão

Manejo da biomassa botânica à extração

A **TABELA 2** apresenta uma síntese dos resultados de manejo da biomassa botânica à extração.

TABELA 1: Síntese dos dados à extração dos óleos essenciais.

Espécie	EC	TM	MF (kg)	TCE (min)	QHL (l)	QOE (ml)	MOE (g)	RHL (%)	ROE (%)	CO
<i>Baccharis crispa</i>	OU	TRI	20,44	3270	3,72	4	3,16	18,2	0,02	AL
	OU	PIC	10,5	1230	3,56	32	25,28	33,9	0,29	AL
	PR	PIC	18,34	260	5,84	69	54,51	31,84	0,36	AL
<i>Aloysia gratissima</i>	OU	INT	4,95	90	3,45	3	2,46	69,7	0,05	AM
	PR	PIC	13,7	160	6,55	24	19,68	47,81	0,15	AM
<i>Eugenia uniflora</i>	OU	INT	6,29	370	3,42	3	2,64	54,37	0,04	AV
	PR	PIC	8,94	1655	5,57	4	3,52	62,3	0,04	AV

*EC: Época de coleta; OU: Outono; PR: Primavera; TM: Tipo de manejo; TRI: triturado; PIC: picado; INT: inteira; MF: massa fresca; TCE: Tempo entre coleta e extração; QHL: Quantidade do hidrolato; QOE: Quantidade do óleo essencial; MOE=massa óleo essencial; RHL: Rendimento do hidrolato; ROE: Rendimento do óleo essencial; CO: coloração do óleo essencial; AL: Alaranjado, AM: Amarelado; AV: Avermelhado.

Para *B. crispa*, a primeira coleta de outono teve um tempo entre coleta e extração de 54,5 horas e uso da biomassa triturada com folhas e flores. Com esse tratamento o rendimento do OE foi bem abaixo de quando foi coletado e extraído no mesmo dia e, ainda, os diminutos capítulos das inflorescências permaneceram no filtrado. Destaca-se ainda que a trituração da biomassa resultou em alta dispersão dos voláteis, identificada pelo odor característico quando do beneficiamento, com diminuição do rendimento em mais de 90%, conforme pode ser observado na **TABELA 2**. Na segunda e terceira coletas o tratamento foi de picagem somente de folhas em seções menores de 5 cm, contudo, a segunda foi de folhas novas e velhas e a subsequente somente de folhas jovens. Para *A. gratissima*, a utilização somente de folhas no outono resultou em necessidade de grande disponibilidade de mão de obra para a coleta e separação das folhas

e um rendimento de 0,05% de OE e 69,7% de HL, ao passo que com a utilização de galhos, folhas e flores à extração na primavera obteve-se um rendimento de 0,15% e 47,81% de HL. Com relação a *E. uniflora* tanto no outono quanto na primavera, bem como, tanto com a utilização de somente folhas ou galhos, galhos e flores os resultados não variaram quanto ao rendimento do OE (0,04%) e o rendimento do HL variou de 54,37% a 62,30%. É importante ressaltar que as folhas coletadas dos indivíduos da população natural de *E. uniflora* apresentavam muitas injúrias e suas copas eram densas, com baixa exposição ao sol.

Extração e análise dos voláteis

A partir dos OE extraídos da biomassa botânica das três espécies em estudo, foram obtidos os resultados das substâncias voláteis majoritárias. Na amostra de *E. uniflora* foram identificados 15 componentes majoritários, entre eles seis monoterpenos de fórmulas moleculares $C_{10}H_{16}$ e $C_{10}H_{14}$, representando 57,8% da composição da amostra e nove sesquiterpenos com fórmulas $C_{15}H_{24}$, $C_{15}H_{20}O$, $C_{15}H_{26}O$, $C_{15}H_{24}O$, $C_{15}H_{22}O$ e $C_{15}H_{22}$, com 36,7%. Os compostos identificados para essa espécie foram: 3-careno, pineno, mirceno, α -ocimeno, (E,Z)-cosmeno; elemeno, copaeno, alloaromadendrene, curzereno, β -cadineno, palustrol, espatulenol, β -elemenona e calameneno. Para *A. gratissima* foi possível identificar 10 componentes majoritários, entre eles sete monoterpenos de fórmulas $C_{10}H_{16}$ e $C_{10}H_{16}O$, representando 72,6% da composição; e três sesquiterpenos com fórmulas $C_{15}H_{24}$ com um total de 24,3%. Os compostos identificados para essa espécie foram: 3-careno, sabineno, pineno, γ -terpineno, limoneno, 1,3,3-trimetil-triciclo[2.2.1.0(2,6)]heptano,3,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]heptan-2-ona, bourboneno, β -elemeno e (1s,2e,6e,10r)-3,7,11,11-tetrametilbiciclo[8.1.0]undeca-2,6-dieno. A análise do OE de *B. crispa* resultou na identificação de 8 componentes majoritários, entre eles três monoterpenos de fórmulas $C_{10}H_{16}$ com 88,7% da composição da amostra analisada e cinco sesquiterpenos com fórmulas $C_{15}H_{24}$ com 9,46%. As substâncias identificadas foram: 3-careno; ciclo-hexano, 4-(1-metil-etenil)-1-metileno, 1,3,3-trimetil-triciclo[2.2.1.0(2,6)]heptano, β -elemeno, cipereno, isocariofileno, α -cubebeno e isoledeno.

Para o manejo da biomassa botânica é importante a determinação de parâmetros que correlacionem estádios fenológicos e coleta da biomassa por espécie. As espécies estudadas apresentam fenologia de difícil padronização, o que dificulta uma indicação precisa do melhor ponto de colheita e extração do OE em populações naturais. Nesse sentido, estudos anteriores apontam que a floração da *B. crispa* ocorre entre o meio do verão e o início do outono^[9]. No presente estudo, *B. crispa* tem pico de florescimento entre os meses de dezembro e março, conforme indicado por Heiden et al.^[5]. A floração de *A. gratissima* foi identificada na primavera e verão, bem como no final do inverno e início do outono e de *E. uniflora* entre agosto e dezembro^[17,29]. Esses dados foram corroborados no presente estudo.

Adicionalmente, os resultados desse estudo apontam que o melhor resultado de manejo para *B. crispa* foi o uso de um período aproximado de 4,3 horas entre a coleta e a extração; sendo a coleta de folhas jovens e inteiras na primavera e corte com tesoura de poda em setores de 5-10 cm, quando destinados à extração. Quanto à *A. gratissima*, a diretriz é a utilização de folhas, galhos e flores para extração e prospecção futura com a utilização somente de flores. Para *E. uniflora*, a indicação é a elaboração de um plano de podas com objetivo de aumentar o rendimento identificado a partir da melhoria da qualidade das folhas a serem coletadas que, nesse estudo específico, encontravam-se visualmente injuriadas.

O presente estudo também apresenta uma tendência de relação entre rendimento de OE de *B. crispa* e o período fenológico, ou seja, indica-se o manejo da biomassa no período vegetativo que, para a região, é

após o ápice de florescimento, de dezembro a março, excetuando no período de inverno, devido ao baixo crescimento de matéria verde. *A. gratissima* gerou o maior rendimento no estágio de floração, com nenhuma diferença mensurável, quando comparado ao caso de *E. uniflora*. Sendo assim, para essas duas espécies há uma maior amplitude de tempo para o manejo do processo desde a biomassa até a extração. O garupá tem o maior período de florescimento, e a pitanga o período mais restrito. Nesse sentido, *A. gratissima* destaca-se pelo potencial de produção, via extração de OE, a partir do manejo de populações naturais dessa planta conhecida como a lavanda-brasileira. Além disso, pode-se eventualmente explorar durante o beneficiamento, a separação de flores e folhas, visando prospectar a diferença entre constituintes e obter produtos mais adequados para o mercado.

O rendimento de OE e a concentração de cada um dos constituintes variam durante o desenvolvimento do vegetal, bem como o regime de luz, a temperatura, a umidade relativa, o regime de ventos e, ainda, a localização dos elementos voláteis em diferentes órgãos de uma mesma planta; quando podem apresentar composição química, caracteres físico-químicos e odores distintos^[36]. Para o garupá, percebe-se que existe uma relação entre a exposição solar completa, espessura da folha e maior rendimento de OE. Santos^[26], destaca a correlação positiva entre espessura da folha e rendimento do OE para *A. gratissima* cultivada a pleno sol.

O presente estudo demonstrou uma preponderância de monoterpenos para a garupá em amostras de folhas e galhos. Por outro lado, Soler et al.^[27] ressaltaram que há significativa diferença entre a quantidade de monoterpenos e sesquiterpenos de OE proveniente somente de folhas e somente de flores. Em *B. crispa*, Torre^[16] obteve um rendimento de OE em base seca de 0,07% e 0,069%, para maio e dezembro, respectivamente; ao passo que o presente estudo resultou em 0,29% e 0,36% nos mesmos meses de coleta. Para *E. uniflora* o maior rendimento foi de 0,07%, um valor que ficou consideravelmente abaixo dos resultados encontrados por outros autores, como 0,55% para as folhas jovens e 0,52% para folhas velhas com uma variação entre 0,3% a 2,2% para folhas frescas^[19,21,22]. Para *A. gratissima* o presente trabalho corrobora com outros estudos que registraram um predomínio de monoterpenos^[37]. No entanto, para *E. uniflora*, enquanto o presente estudo registrou maior concentração de monoterpenos, outros investigadores registraram predomínio de sesquiterpenos^[22].

A domesticação dessas espécies, no sentido de implantar pomares produtores de OE em especial, sustentados em práticas e conceitos agroecológicos baseados em sistemas agroflorestais, pode ser uma indicação para modelos produtivos inovadores no Pampa. Nesse sentido, é salutar destacar que as três espécies trabalhadas são de rápido crescimento e de fácil multiplicação tanto sexuada como assexuadamente. Merecem especial atenção *A. gratissima* e *B. crispa* pois possuem hábito arbustivo conferindo maior rapidez ao ciclo produtivo quando observada a possibilidade de domesticação da espécie, diferentemente de *E. uniflora* que é uma espécie arbórea.

Conclusão

O presente estudo demonstra que, da mesma forma que em outros biomas, existe a oportunidade de utilização da biodiversidade local visando a união da geração de renda, inovação e conservação dos ecossistemas naturais. Entende-se que a região possui uma alta assimetria de desenvolvimento em relação a outras regiões do estado e do país, e que a inovação seria um vetor de desenvolvimento local baseado

na bioeconomia. Nesse sentido, os resultados apontam que espécies indesejadas, de rápido crescimento, e de início de sucessão ecológica, são estratégicas para o estabelecimento de arranjos ecoproductivos locais (AEPL), estímulo a ambientes de inovação e promoção da conservação da biodiversidade local. O manejo de populações naturais e a domesticação de espécies pioneiras nativas também é uma estratégia para unir saberes locais e sistemas produtivos baseados em princípios agroecológicos.

Entende-se que a partir deste estudo preliminar, é possível a estruturação de uma linha de pesquisa visando a construção de um alicerce para o desenvolvimento de novos produtos naturais a serem utilizados em um AEPL no Pampa. Já se têm elos importantes como integrantes do AEPL, tal como a atual criação do Núcleo Garupá da RedesFito e um conjunto de atores interessados, dentre eles: uma empresa de nano encapsulamento de produtos naturais e a UFSC para a análise fitoquímica; bem como existe articulação com uma cooperativa de agricultores locais para a produção de biomassa. No entanto, sob a perspectiva da qualificação do produto será necessário o aprofundamento de dados sobre as correlações locais existentes entre manejo da biomassa e seus constituintes químicos. Há necessidade de se expandir os estudos, envolvendo maior número de coletas, extrações e análises, para melhor estabelecer as correlações existentes. Além disso, como o objetivo, no médio prazo, é o desenvolvimento de produtos naturais a serem utilizados na produção orgânica e agroecológica como inseticidas, herbicidas e fungicidas, serão estabelecidos experimentos sobre atividade biológica dos OE, seus subprodutos e manipulados, tal como os nanoencapsulados.

Ao entender que o potencial de uso da biodiversidade é amplo e a demanda de produtos naturais é crescente, a continuação do trabalho se dará com a seleção de duas espécies-chave a serem testadas em sistemas produtivos inovativos, a saber *A. gratissima* e *B. crispa*. Assim, os resultados aqui apresentados, auxiliam no processo de protocolização de manejo dessas espécies selecionadas visando mercados emergentes.

Referências

1. Wizniewsky CRF, Foletto EM. **Olhares sobre o Pampa: um território em disputa** [Internet]. Evangraf. Porto Alegre; 2017. 258 p. Disponível em: [\[Link\]](#).
2. Boldrini, II. A flora dos Campos do Rio Grande do Sul. In: Pillar VP, Muller SC, Castilhos ZMS, Jacques AVA, editors. **Campos Sulinos: conservação e uso sustentável da biodiversidade**. 1st ed. Porto Alegre: UFRGS; 2009. 403 p..
3. Bizzo HR, Hovell AMC, Rezende CM. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Quim Nova** [Internet]. 2009; 32(3): 588-94. ISSN 1678-7064. [cited 2020 Jun 10]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
4. Cunha AL, Moura KS, Barbosa JC, Santos AF. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas J** [Internet]. 2016; 1(2): 175. ISSN 2525-5215. [cited 2020 Jul 8]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#).
5. Heiden G, Iganci JRV, Macias L. *Baccharis* sect. Caulopterae (Asteraceae, Astereae) no Rio Grande do Sul, Brasil. **Rodriguésia** [Internet]. 2009; 60(4): 943-83. ISSN 2175-7860. [cited 2020 Jul 10]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
6. Azambuja-Filho JCR. **Dinâmica vegetacional de campo nativo com históricos de manejo contrastantes, submetido ao diferimento**. 101 fs. Porto Alegre, 2013. Dissertação de mestrado

[Programa de Pós-graduação em Zootecnia] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. Porto Alegre, 2013. Disponível em: [\[Link\]](#).

7. Silveira Rabelo AC, Caldeira Costa D. A review of biological and pharmacological activities of *Baccharis trimera*. **Chem Biol Interact** [Internet]. 2018; [cited 2020 Oct 10]. (12)296: 65–75. Disponível em: [\[CrossRef\]](#).

8. Gonçalves CEP. **Alelopatia de carqueja (*Baccharis trimera* Less) e ação de fungos de capim-annoni (*Eragrostis plana* Ness)**. 88 fs. Santa Maria. 2014. Dissertação de mestrado [Programa de Pós-graduação em Agrobiologia] Centro de Ciências Naturais e Exatas - Universidade Federal de Santa Maria, UFSM. Santa Maria. RS. 2014. Disponível em: [\[Link\]](#).

9. Garcia D, Furlan MR, Ming LC. *Baccharis trimera* (Less.) DC. in Albuquerque UP, Patil U, Máthé Á, editors. **Medicinal and Aromatic Plants of South America**. Dordrecht: Springer Netherlands; 2018 [cited 2020 Aug 5]. p.129-138. ISBN 978-94-024-1550-6. Disponível em: [\[CrossRef\]](#).

10. Moreno-Pizani MA, Paredes-Trejo FJ, Farias-Ramirez AJ, dos Santos HT, Prado Massarioli A, Marin FR et al. Essential Oil Content of *Baccharis crispa* Spreng. Regulated by Water Stress and Seasonal Variation. **AgriEngineering** [Internet]. 2020 Aug 8; 2(3): 458-70. ISSN 2624-7402. [cited 2020 Nov 10]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).

11. Minteguiaga M, Mercado MI, Ponessa GI, Catalán CAN, Dellacassa E. Morphoanatomy and essential oil analysis of *Baccharis trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) from Uruguay. **Ind Crops & Prod** [Internet]. 2018; 112(2018): 488-98. ISSN 0926-6690 . [cited 2022 Aug 25]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).

12. Amaral AS, Mossi AJ, Randüz LL, Treichel H, Teixeira AJ, Lerin LA et al. Cultivo de carqueja (*Baccharis trimera*) em solução nutritiva com diferentes concentrações de nitrogênio, fósforo e potássio. **Rev Perspectiva** [Internet]. 2010; 34(127): 25-34. ISSN 2175-795X. [cited 2020 Jul 10]. Disponível em: [\[Link\]](#).

13. Amaral AS, Radünz LL, Mossi AJ, Santi A, Rosa MMFF, Feiten F. Rendimento de matéria seca e de óleo essencial de *Baccharis trimera* com adubação química e orgânica. **Rev Ciên Agrovet** [Internet]. 2010; 9(1): 20-8. ISSN 2238-1171. [cited 2020 Feb 2]. Disponível em: [\[Link\]](#).

14. Pedrotti C, Ribeiro RTS, Schwambach J. Control of postharvest fungal rots in grapes through the use of *Baccharis trimera* and *Baccharis dracunculifolia* essential oils. **Crop Prot** [Internet]. 2019; 125(2019): 104912. ISSN 0261-2194. [cited 2020 Oct 10]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).

15. Paroul N, Rosa RLD, Piazza SP, Bertella T, Puton BMS, Falcão L et al. Composição química e atividade antioxidante de *Baccharis trimera* Pers e *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). **Rev Perspectiva** [Internet]. 2016; 40(151): 55-64. ISSN 2175-795X. [cited 2020 Aug 1]. Disponível em: [\[Link\]](#).

16. Torre AD. **Óleo essencial de *Baccharis trimera* (Less.) DC.: estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e metabolismo**. 144 fs. Campinas; 2018. Tese de Doutorado. [Instituto de Biologia]. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas. 2018. [cited 2019 Aug 28]. Disponível em: [\[Link\]](#).

17. Coradin L, Siminski A, Reis A. **Espécies Nativas da Flora Brasileira de Valor Econômico Atual ou Potencial Plantas para o Futuro - Região Sul**. Brasília, MMA; 2011. ISBN 978-85-7738-153-1

18. Prestes LS, Schuch LFD, Alves GH, Santos MAZ, Rodrigues MRA, Meireles MCA. Evaluation of the bactericidal action of essential oils from guava, Surinam cherry and strawberry guava. **Rev Cuba PI Med** [Internet]. 2011; 16(4): 324-30. [cited 2020 Mar 3]. Disponível em: [\[Link\]](#).

19. Brun G da R, Mossi AJ. Chemical Characterization and Antimicrobial Activity of the Volatile oil of Pitanga (*Eugenia Uniflora* L.). **Rev Perspectiva** [Internet]. 2010; 34(127): 135-42. ISSN 2175-795X. [cited 2020 May 5]. Disponível em: [\[Link\]](#).

20. Santos JFS, Rocha JE, Bezerra CF, Nascimento SMK, Matos YMLS, Freitas TS et al. Chemical composition, antifungal activity and potential anti-virulence evaluation of the *Eugenia uniflora* essential oil against *Candida spp.* [Internet]. **Food Chem.** 2018; 261(11):233–9. ISSN 1873-7072. [cited 2020 Aug 8]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#).
21. Figueiredo PLB, Pinto LC, Costa JS, Silva ARC, Mourão RHV, Montenegro RC et al. Composition, antioxidant capacity and cytotoxic activity of *Eugenia uniflora* L. chemotype-oils from the Amazon. **J Ethnopharmacol** [Internet]. 2019; 232(11): 30-8. ISSN 18727573. [cited 2020 Aug 5]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#).
22. Santos FR. **Estudo Comparativo dos Óleos Essenciais de Espécies da Família Myrtaceae através do Perfil Cromatográfico, Análise Multivariada e Atividades Biológicas.** 115 fs. Seropédica, 2016. Tese de doutorado [Programa de pós-graduação em Química] Instituto de Ciências Exatas - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, UFRRJ, Seropédica, RJ. 2016. [cited 2020 Nov 14]. Disponível em: [\[Link\]](#).
23. Costa DP, Santos SC, Seraphin JC, Ferri PH. Seasonal variability of essential oils of *Eugenia uniflora* leaves. **J Braz Chem Soc** [Internet]. 2009; 20(7): 1287-93. ISSN 1678-4790. [cited 2020 May 9]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
24. Jung PH, Silveira AC, Nieri EM, Potrich M, Silva ERL, Refatti M. Atividade inseticida de *Eugenia uniflora* L. e *Melia azedarach* L. sobre *Atta laevigata* Smith. **Floresta e Ambiente** [Internet]. 2013; 20(2): 191-6. ISSN 2179-8087. [cited 2020 May 5]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
25. Araújo FF, Neri-Numa IA, Paulo FD, Cunha GRMC, Pastore GM. Wild Brazilian species of *Eugenia* genera (Myrtaceae) as an innovation hotspot for food and pharmacological purposes. **Food Res Int** [Internet]. 2019; 121(2019): 57-72. ISSN 1873-7145. [cited 2020 Nov 10]. Disponível em: [\[CrossRef\]](#).
26. Santos FM. **Aspectos ecofisiológicos de *Aloysia gratissima* (Gillies et Hook) Troncoso [Verbenaceae] associados à composição do óleo essencial e sua ação microbiana.** 129 fs. Lavras; 2007. Dissertação de mestrado. [Pós-graduação em Agronomia] - Universidade Federal de Lavras, UFL, Lavras, MG. 2007. [cited 2019 May 10]. Disponível em: [\[Link\]](#).
27. Soler E, Dellacassa E, Moyna P. Composition of *Aloysia gratissima* leaf essential oil. **Phytochemistry** [Internet]. 1986; 25(6): 1343-5. ISSN 0031-9422. [cited 2020 Feb 5]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
28. Santos FM, Pinto JEBP, Bertolucci SKV, Alvarenga AA, Alves MN, Duarte MCT et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from the leaves and flowers of *Aloysia gratissima*. **Rev Bras PI Med** [Internet]. 2016; 1125(1125). ISSN 1516-0572 [cited 2019 Aug 5]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#).
29. Franco ALP, Oliveira TB, Ferri PH, Bara MTF, Paula JR. Avaliação da composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook) Tronc. (alfazema), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca-cravo) e *Curcuma longa* l. (açafrão). **Rev Eletr Farm** [Internet]. 2007; 4(2): 208-220. ISSN 1888-8884. [cited 2019 May 5]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
30. Pinto JEBP, Cardoso JCW, Castro EM, Bertolucci SK V, Melo LA, Dousseau S. Aspectos morfofisiológicos e conteúdo de óleo essencial de plantas de alfazema-do-Brasil em função de níveis de sombreamento. **Hortic Bras** [Internet]. 2007; 25(2): 210-4. ISSN 1806-9991. [cited 2019 Sep 8]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
31. Souza MA, Guzzatti JGG, Martello RH, Schindler MSZ, Calisto JFF, Morgan LV et al. Supercritical CO₂ extraction of *Aloysia gratissima* leaves and evaluation of anti-inflammatory activity. **J Supercrit Fluids** [Internet]. 2020; 159(2020). ISSN 0896-8446. [cited 2020 Aug 5];. Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
32. Vandresen F, Schmitt E, Kato L, Oliveira CMA, Amado CAB, Silva CC. Constituintes químicos e avaliação das atividades antibacteriana e anti-inflamatória de *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.)

Tronc. e *Aloysia virgata* (Ruiz & Pav.) Pers., Verbenaceae. **Rev Bras Farmacogn** [Internet]. 2010; 20(3): 317-21. ISSN 0102-695X. [cited 2020 Sep 10]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).

33. Coelho AAM. **Análise inseticida de extratos de plantas do bioma Cerrado sobre triatomíneos e larvas de *Aedes aegypti***. Brasília, 2006. [Internet]. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde] - Universidade de Brasília, UNB, Brasília, 2006. [cited 2019 Aug 5]. Disponível em: [\[Link\]](#).

34. Xing C, Qin C, Li X, Zhang F, Linhardt RJ, Sun P et al. Chemical composition and biological activities of essential oil isolated by HS-SPME and UAHD from fruits of bergamot. **Food Sci Technol - LWT** [Internet]. 2019; 104(2019): 38-44. ISSN 0023-6438. [cited 2020 Aug 7]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#).

35. Scheffer-Basso SM, Lubenow R, Carneiro CM, Chini SO. Morfofisiologia da rebrota de *Baccharis trimera* (Less) DC., Asteraceae: Subsídios para seu controle em pastagens naturais. **Biotemas** [Internet]. 2008; 21(3): 31-7. ISSN 2175-7925. [cited 2020 Sep 5]; Disponível em: [\[Link\]](#).

36. Simões CMO, Spitzer V, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA et al. Óleos voláteis. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5ª ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS; Florianópolis: Ed. UFSC. 2004. p.467-498. ISBN 857025590X, 9788570255907.

37. Minteguiaga M, Mercado MI, Ponessa GI, Catalán CAN, Dellacassa E. Morphoanatomy and essential oil analysis of *Baccharis trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) from Uruguay. **Ind Crops Prod** [Internet]. 2018; 112(2018): 488-98. ISSN 0926-6690. [cited 2020 Oct 5]; Disponível em: [\[CrossRef\]](#).

Histórico do artigo | **Submissão:** 31/07/2020 | **Aceite:** 06/05/2021 | **Publicação:** 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Elguy LGP, Trevisan ACD, Coelho MP, Oliveira YEC et al. Manejo de biomassa e compostos majoritários de óleos essenciais de espécies do Bioma Pampa. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 333-345. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1065>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Ontogenia das cavidades secretoras de onze espécies de Myrtaceae

Ontogeny of the secretory cavities of eleven Myrtaceae species

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1103>

Ribeiro, João Paulo Oliveira¹; Silva, Cleber José da^{2*}.

¹Universidade Federal de Viçosa. Avenida Peter Henry Rolfs, s/n, Campus Universitário, CEP 36570-900, Viçosa, MG, Brasil.

²Universidade Federal de São João Del-Rei, *campus* de Sete Lagoas. Rua Sétimo Moreira Martins, 188, Itapoã, CEP 35701-970, Sete Lagoas, MG, Brasil.

*Correspondência: cleberjs@ufsj.edu.br.

Resumo

Cavidades secretoras são constantemente citadas entre espécies da família Myrtaceae. As cavidades secretoras possuem origens diversas, podendo ser oriundas do afastamento de células (esquizógena), de morte celular programada (lisígena) ou da combinação destes dois processos (esquizolisígena). Este trabalho descreve a ontogenia das cavidades presentes nas folhas de onze espécies da família Myrtaceae. Foram utilizados ápices vegetativos de espécimes ocorrentes na região dos municípios de Itutinga e Sete Lagoas, Minas Gerais. As amostras foram fixadas em FAA70, estocadas em etanol 70%, desidratadas em série etílica e incluídas em metacrilato. Cortes transversais e longitudinais de 6 a 8 µm de espessura foram obtidos em micrótomato rotativo de avanço automático. Os cortes foram corados com Azul de Toluidina para caracterização estrutural. Lâminas permanentes foram montadas com resina sintética. As cavidades apontam para uma origem no meristema fundamental, apresentando paredes finas e citoplasma denso, e com intensa atividade de divisão celular, originando de forma precoce o epitélio secretor com células caracteristicamente achatadas. O afastamento das células no interior da cavidade ocorre conseguinte à formação do epitélio secretor. Ao final do processo de formação, as cavidades passam por um evento de apoptose, em que células do seu interior são degradadas, caracterizando a esquizolisigena.

Palavras-chave: Anatomia. Araçá. Epitélio secretor. Esquizolisigena.

Abstract

Secretory cavities are mentioned among species of the Myrtaceae family. The secretory cavities have different origins, which may be due to the separation of cells (schizogeny), programmed cell death (lysigeny) or the combination of these two processes (schizolysigeny). This work describes ontogeny of the leaves cavities of eleven species of the Myrtaceae family. Vegetative apexes of specimens occurring in the region of the municipalities of Itutinga and Sete Lagoas, Minas Gerais, were used. The samples were fixed in FAA70, dehydrated in an ethanol series and included in methacrylate. Transverse and longitudinal sections

were obtained in a rotary microtome and stained with Toluidine Blue. Permanent slides were mounted with synthetic resin. The cavities point to an origin in the fundamental meristem, with thin walls and dense cytoplasm, and with intense cell division activity, originating the secretory epithelium with characteristically flat cells at an early stage. The separation of cells within the cavity occurs simultaneously to the formation of the secretory epithelium. At the end of the formation process, the cavities undergo an apoptosis event, in which cells inside are degraded, characterizing schizogenous process.

Keywords: Anatomy. Arrack. Secretory epithelium. Schizolisigena.

Introdução

Estruturas secretoras são encontradas em diversas famílias vegetais (Angiospermas e Gimnospermas)^[1]. São utilizadas como caráter taxonômico devido a posição que ocupam nas espécies e variedades em que ocorrem, além disso apresentam variação conforme a sua morfologia, anatomia e natureza da secreção^[2-12].

São observados diversos tipos de estruturas secretoras, as quais podem estar localizadas em diferentes regiões na planta^[13]. Sobre a superfície dos órgãos vegetais, estão situados os tricomas^[13], nas axilas dos primórdios foliares e interpeciolar são observados os coléteres^[14], já internamente temos as cavidades, ductos, idioblastos e laticíferos^[13].

A presença de estruturas secretoras em plantas pode estar relacionada a fatores de adaptação e sobrevivência de espécies em seu ambiente^[3]. Além disso é utilizada na taxonomia de espécies, em decorrência da composição química do exsudato e da posição que ocupam dentro do corpo do vegetal^[2].

Dentre os tipos de estruturas secretoras às cavidades secretoras são as que apresentam lume esférico ou ovóide^[3], delimitados por células secretoras especializadas, que podem ter origem esquizógena (por afastamento das células)^[4], lisígena (morte celular programada)^[15] ou esquizolisígena, ou seja, resultado da combinação dos dois processos anteriores descritos^[4,16,17].

A família Myrtaceae é composta por aproximadamente 142 gêneros e 6.009 espécies, colocando-a como a maior família da ordem Myrtales^[18]. No Brasil, a família Myrtaceae é formada por 23 gêneros e 1.026 espécies^[19].

A presença de cavidades secretoras é considerada como uma característica marcante para espécies pertencentes à família Myrtaceae^[2,20,21]. Estas sintetizam e/ou acumulam substâncias químicas de composição variada, sendo os óleos essenciais apresentando interesse econômico principalmente na indústria (cosméticos, aromatizantes, medicamentos, perfumes, antimicrobiana dentre outros) e ecológico como para de atração de polinizadores e proteção contra predadores^[22,23].

Em trabalhos presentes na literatura, relatam que as cavidades secretoras encontradas em espécies da família Myrtaceae, apresentam desenvolvimento de origem esquizógena^[2,3,5, 24-26]. Porém, outros estudos realizados com diferentes gêneros e espécies da família Myrtaceae, identificaram o desenvolvimento esquizolisígeno para estas estruturas^[5,27-29].

Esta variação de registros referentes a origem de formação das cavidades secretoras é decorrente ao pouco estudo sobre o desenvolvimento destas estruturas, ambos padrões podem ocorrer^[21]. Desta forma, existe

a necessidade de estudos que envolvem a anatomia detalhada destas estruturas secretoras, principalmente por estas se localizarem internamente nas plantas^[4].

Neste contexto, o presente trabalho visa contribuir para o conhecimento do padrão de desenvolvimento das cavidades secretoras presentes nos ápices vegetativos de espécimes da família Myrtaceae pertencentes aos gêneros *Campomanesia*, *Eugenia*, *Myrcia*, *Myrciaria* e *Psidium*.

Material e Métodos

Para realização das análises ontogênicas, foram coletados ápices vegetativos de onze espécies pertencentes a cinco gêneros da família Myrtaceae, ocorrentes nos municípios de Itutinga e de Sete Lagoas, Minas Gerais, Brasil, conforme apresentados na **TABELA 1**.

As amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Anatomia Vegetal da Universidade Federal de São João Del-Rei, *campus* Sete Lagoas, para a confecção de lâminas dos primórdios foliares e preparação de seus respectivos vouchers, incorporados ao acervo do Herbário da Universidade Federal de Viçosa (Herbário VIC).

Tabela 1: Pontos de coleta, local e número dos vouchers das espécies de Myrtaceae.

Espécies	Georreferenciamento	Local de Coleta	Nº registro (VIC)
<i>Campomanesia</i> sp.	21°15'15"S e 44°41'21"W	Itutinga, MG ²	48.721
<i>Eugenia dysenterica</i> (Mart.) DC.	19°28'30"S e 44°11'50"W	Sete Lagoas, MG ¹	48.717
<i>E. uniflora</i> L.	21°15'56"S e 44°41'40"W	Itutinga, MG ²	48.712
<i>Myrciaria glazioviana</i> (Kiaersk.) G.M.Barroso ex Sobral	21°16'25"S e 44°40'49"W	Itutinga, MG ²	48.719
<i>Myrcia multiflora</i> (Lam.) DC.	21°15'11"S e 44°41'15"W	Itutinga, MG ²	48.715
<i>M. tomentosa</i> (Aubl.) DC.	21°15'50"S e 44°41'10"W	Itutinga, MG ²	48.718
<i>Psidium cattleianum</i> Afzel. ex Sabine	21°16'26"S e 44°40'48"W	Itutinga, MG ²	48.714
<i>P. guajava</i> L.	19°28'30"S e 44°11'40"W	Sete Lagoas, MG ¹	48.720
<i>P. gradifolium</i> Mart. ex DC.	21°15'16"S e 44°41'22"W	Itutinga, MG ²	48.722
<i>P. guineense</i> Sw.	21°15'28"S e 44°41'14"W	Itutinga, MG ²	48.713
<i>P. laruotteanum</i> Cambess.	19°28'32"S e 44°11'56"W	Sete Lagoas, MG ¹	48.716

Legenda: ¹campus de Sete Lagoas da UFSJ; ²Propriedade rural localizada na cidade de Itutinga, MG.

Os ápices vegetativos das diferentes espécies foram fixados em FAA 70 (formalin, glacial acetic acid, ethanol 70%, 1:1:18 por volume) e estocadas em etanol 70%^[30]. Desidratadas em álcool etílico e incluídas em metacrilato (Historesin, Leica Instruments, Heidelberg, Alemanha). Obteve-se cortes transversais e longitudinais com espessura de 6-8 µm, por meio micrótomo rotativo de avanço automático (Carl Zeiss

RM55), sendo corados com Azul de Toluidina, pH 4,0. Para montagem das lâminas permanentes, utilizou-se resina sintética (Permount®, Fisher)^[30].

A captura de imagens foi realizada com o auxílio de câmera (modelo AxioCam ERc5s, Zeiss) acoplada ao microscópio óptico trinocular (Carl Zeiss, Alemanha), com projeções de escalas micrométricas.

Resultados e Discussão

As cavidades secretoras das onze espécies dos cinco gêneros estudados apresentam padrão de desenvolvimento esquizolisígeno com desenvolvimento semelhante em todas as espécies como representado no desenvolvimento da cavidade secretora em *Myrcia tomentosa* (**FIGURA 1 A-L**). Quando totalmente formadas, as cavidades secretoras, são compostas por um epitélio secretor unisseriado e pelo lúmen, o qual apresenta formato esférico e que será acumulado a secreção produzida (**FIGURA 1 L**).

Perante o desenvolvimento das cavidades, estas aparentam se originar de células do meristema fundamental (**FIGURA 1 A-B**). Seu citoplasma se apresenta de forma densa, a qual inicialmente realizam divisões periclinais e anticlinais até resultar em um aglomerado de células esférico ou oval, as quais se diferenciam de outras células meristemáticas circundantes (**FIGURA 1 A-B**).

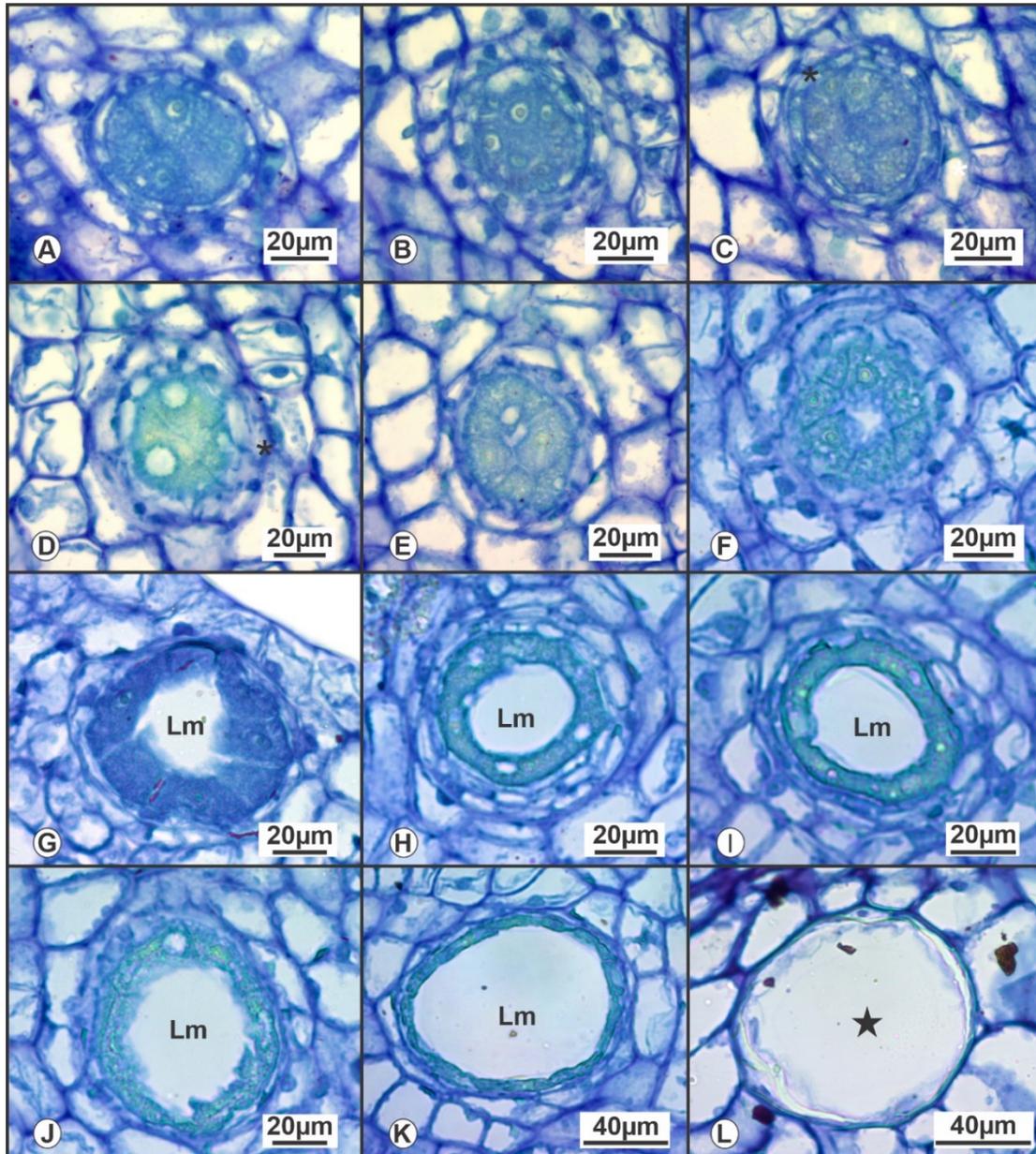
Durante o processo de intensa divisões celulares, observa-se a originação precoce do epitélio secretor com células distintamente achatadas (**FIGURA 1 C-D**). Ao passo que estas tangenciam o desenvolvimento das células do interior da cavidade.

Após a formação do epitélio secretor, ocorre o processo esquizógeno, por meio do afastamento das células do interior da cavidade (**FIGURA 1 E-I**). Neste processo inicia-se a formação do lume, o qual aumenta gradativamente a abertura do lume (**FIGURA 1 E-J**). À medida que se observa a maturação da cavidade decorrente do aumento do lume proveniente do processo esquizógeno, ao final, células remanescentes se degradam, por meio do processo de “lise”, propiciando que no interior das cavidades seja acumulados o material secretado em seu interior (**FIGURA 1 J-L**). Ao final do processo de formação das cavidades, existe então a combinação dos dois processos, sendo inicialmente observado o afastamento celular (esquizógeno) e ao final o de morte celular (lisígeno), culminando assim no padrão esquizolisígeno de desenvolvimento das cavidades secretoras das espécies estudadas.

O epitélio secretor apresenta-se de forma unisseriada com células achatadas, que se alongam concentricamente e delimitam o lúmen. Ao final do desenvolvimento, observa-se o acúmulo de material de natureza não investigada neste estudo.

Observou-se para alguns espécimes em estudo, a ocorrência de células epidérmicas associadas as cavidades secretoras. Estas são denominadas células de cobertura ou de teto, observando-se uma ou duas células unisseriadas. A ocorrência destas, é observada nas cavidades que principalmente para as subdérmicas (**FIGURA 1 L**).

FIGURA 1: Primórdios foliares de *Myrcia tomentosa* em diferentes estágios de desenvolvimento, indicando o desenvolvimento das cavidades secretoras. A-B: glândula em estágio inicial, evidenciando intensa divisão das células meristemóides que apresentam citoplasma denso. C-G: grupo de células iniciais da cavidade, os asteriscos indicam o epitélio secretor já formado. H-I: formação do lume da cavidade pelo afastamento das células em desenvolvimento. J-L: aumento do lume pela presença de secreção e degradação das células nessa região. Lm = lume; Estrela indica remanescente celulares e secreção.



Poucos são os estudos de ontogenia de cavidades secretoras em Myrtaceae dado o grande número de representantes desta família. O presente estudo mostra que o desenvolvimento das cavidades secretoras das onze espécies, pertencentes à família Myrtaceae estudadas, apresentam origem esquizolisígena. O que corrobora com o observado na literatura, para outras espécies da família, como *Melaleuca alternifolia*^[27]; *Eugenia pyriformis*^[28] e *Myrtus communis*^[5] e *Campomanesia xanthocarpa*^[29].

Desenvolvimento esquizolisígeno das cavidades secretoras é relatado não somente para Myrtaceae como também para outras famílias botânicas, como, Anacardiaceae^[16], Hypericaceae^[4], Rutaceae^[17] e Primulaceae^[12].

Além disso, as características citológicas das células epiteliais, observadas são comuns para cavidades presentes em outras famílias, como Asteraceae^[15], Anacardiaceae^[16] e Salicaceae^[7].

A presença de epitélio secretor, delimitando o lúmen, em que posteriormente após a maturidade serão acumulados e armazenados a secreção, são características de cavidades secretoras^[3,13]. A observação de lúmen de formato esférico em corte longitudinal, diferencia as cavidades de ductos, pois, as cavidades o lúmen pode ser mais ou menos esférico, já nos ductos este se apresenta com o lúmen alongado^[3].

Existe na literatura, controvérsias perante o tipo de formação das cavidades secretoras de Myrtaceae. As glândulas secretoras presentes nos tecidos vegetais podem ser resultado da desintegração celular (lisígenas) ou de sua separação celular (esquizógena)^[21]. Este mesmo autor, relata que alguns autores classificam as cavidades secretoras das Myrtaceae como tendo origem lisígena, já outros, classificam-nas como esquizógenas. Porém com o presente estudo e de outros autores como já citado neste trabalho, descreve como a formação destas estruturas perante a combinação dos dois processos^[21].

Em todas as espécies analisadas, tais estruturas são formadas muito cedo, durante o desenvolvimento do ápice vegetativo, podendo estar contidas tanto nos pecíolos como também nas folhas. Como observado ao final da fase de desenvolvimento das cavidades, estas já apresentam material acumulado, propiciando uma proteção biológica para as plantas. Em estudos com as estruturas secretoras em Primulaceae^[12] observaram que as cavidades secretoras para diferentes espécimes de diferentes gêneros, estas são formadas durante o desenvolvimento foliar, sendo iniciado seu processo secretório antes que se tenha o desenvolvimento completo das folhas, fato este que segundo os autores pode estar relacionado o papel proteção da planta contra patógenos e herbívoros^[12].

A natureza deste não foi investigada, porém, são citados na literatura que este material é composto principalmente de óleos essenciais^[23].

Conclusão

Embora haja relatos de desenvolvimento esquizógeno e lisígeno das cavidades em Myrtaceae, o presente estudo demonstra que o desenvolvimento das cavidades secretoras em onze espécies pertencentes a cinco gêneros desta família, ocorre por esquizolisigenia. Dado o grande número de representantes da família, estudos focados em ontogenia são necessários para se estabelecer padrões de desenvolvimento desta, importante, estrutura secretora em Myrtaceae.

Agradecimentos

À Universidade Federal de São João Del-Rei, *campus* Sete Lagoas pelo apoio. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Metcalfe CR, Chalk L. **Anatomy of the Dicotyledons**. vol. 2, Oxford: Clarendon Press, Oxford, 1957. 557p. ISBN: 9780198543831.

2. Solereder H. **Systematic anatomy of the Dicotyledons**. Oxford: Clarendon Press, v.1, 1908. p.350-355.
3. Fahn A. **Secretory tissues in plants**. London: Academic Press, 1979. 302p. ISBN: 0122476506.
4. Ciccarelli D, Andreucci AC, Pagni AM. Translucent glands and secretory canals in *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): morphological, anatomical and histochemical studies during the course of ontogenesis. **Ann Bot**. 2001; 88(4): 637-644. ISSN 0305-7364 [[CrossRef](#)].
5. Kalachanis D, Psaras GK. Structure and development of the secretory cavities of *Myrtus communis* leaves. **Biol Plant**. 2005; 49(1): 105-110. ISSN 1435-8603. [[CrossRef](#)].
6. Cury G, Appezzato-da-Glória B. Internal secretory spaces in thickened underground systems of Asteraceae species. **Aust J Bot**. 2009; 57(3): 229-239. ISSN 0067-1924. [[CrossRef](#)].
7. Thadeo M, Meira RMSA, Azevedo AA, Araújo JMD. Anatomia e histoquímica das estruturas secretoras da folha de *Casearia decandra* Jacq. (Salicaceae). **Rev Bras Bot**. 2009; 32(2): 329-338. ISSN 0100-8404. [[CrossRef](#)].
8. Gomes SMA, Lombardi JA. Leaf anatomy as a contribution to the taxonomy of *Salacioideae* N.Halle´ ex Thorne & Reveal (Celastraceae). **Plant Syst Evol**. 2010; 289 (2): 13-33. ISSN 21996881. [[CrossRef](#)].
9. Tullii CF, Miguel EC, Lima NB, Fernandes KVS, Gomes VM, Cunha M. Characterization of stipular colleters of *Alseis pickelii*. **Botany**. 2013; 91(6): 403-413. ISSN 1480-3305. [[CrossRef](#)].
10. Machado SR, Teixeira SP, Rodrigues TM. Bacterial leaf glands in *Styrax camporum* (Styracaceae): first report for the family. **Botany**. 2014; 92(5): 403-411. ISSN 1480-3305. [[CrossRef](#)].
11. Fernandes VF, Thadeo M, Dalvi VC, Marquete R, Silva JXB, Pereira LJ et al. How to distinguish cavities from ducts in *Casearia* Jacq. (Salicaceae): Anatomical characterization and distribution. **Flora**. 2018; 240: 89-97. ISSN 0367-2530. [[CrossRef](#)].
12. Luna BN, Freitas MDF, Barros CF. Diversidade de estruturas secretoras de folhas em cinco gêneros neotropicais de Primulaceae: aspectos ecológicos e significado evolutivo. **Botany**. 2018; 97(1): 35-51. ISSN 1480-3305. [[CrossRef](#)].
13. Evert RF. **Esau's Plant anatomy. Meristems, cells, and tissues of the plant body – their structure, function, and development**. 3ª ed. New Jersey: Wiley, 2006. 624p. ISBN: 978-0-471-73843-5.
14. Paiva PSK, Teófilo FBS, Lima AKM, Cordoba BV, Miguel TBAR, Castro ME. Ontogenesis and secretion mechanism of *Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae) colleters. **S Afr**. 2019; 121: 26-33. ISSN 1816-496X. [[CrossRef](#)].
15. Monteiro WR, de Moraes Castro M, Fahn A, Caldeira W. Observations on the development of the foliar secretory cavities of *Porophyllum lanceolatum* (Asteraceae). **Nord J Bot**. 1995; 15(1): 69-76. ISSN 1756-1051. [[CrossRef](#)].
16. Machado SR, Carmello-Guerreiro SM. Estrutura e desenvolvimento de canais secretores em frutos de *Schinus terebentifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Acta bot bras**. 2001; 15(2): 189-195. ISSN 1677-941X. [[CrossRef](#)].
17. Bennici A, Tani C. Anatomical and ultrastructural study of the secretory cavity development of *Citrus sinensis* and *Citrus limon*: evaluation of schizolysigenous ontogeny. **Flora**. 2004; 199(6): 464-475. ISSN 0367-2530. [[CrossRef](#)].
18. WCSP - World Checklist of Selected Plant Families. **Royal Botanic Gardens**, Kew. [[Link](#)].

19. BFG - The Brazil Flora Group. Brazilian Flora 2020: innovation and collaboration to meet Target 1 of the Global Strategy for Plant Conservation (GSPC). **Rodriguésia**. 2018; 69(4): 1513-1527. ISSN 2175-7860. [[CrossRef](#)].
20. Fontenelle JB, Costa CG, Machado RD. Foliar anatomy and micromorphology of eleven species of *Eugenia* L. (Myrtaceae). **Bot J Linn Soc**. 1994; 115(2): 111-133. ISSN 0024-4074. [[CrossRef](#)]
21. Coneglian IRM. **Morfoanatomia de ovário, pericarpo e semente de sete espécies de Myrteae DC. (Myrtaceae)**. 166 fs. 2011. Botucatu. Tese de Doutorado [Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Botânica)] Instituto de Biociências de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Botucatu, SP. 2011. [[Link](#)].
22. Pires CH, Paula JAMD, Tresvenzol LMF, Ferri PH, Fiuza TDS, Bara MTF. Composição química e atividade antimicrobiana dos óleos essenciais das folhas e flores de *Callistemon viminalis* (sol. ex Gaertn.) G. Don ex. Loudon (Myrtaceae). **Rev Ciên Farm Bas Apl**. 2013; 34(4): 597-601. ISSN 1808-4532. [[Link](#)].
23. Victório CP, Azevedo AC, Silveira EGP, Souza MC, Sato A, Gama PE et al. Leaf essential oils and volatiles, histochemistry and micromorphology of *Neomitranthes obscura* (DC.) N. Silveira (Myrtaceae) growing in sandy coastal plains of Rio de Janeiro. **Biochem Syst Ecol**. 2018; 78: 66-76. ISSN 0305-1978. [[CrossRef](#)].
24. Paula JA, Paula JR, Bara MT, Rezende MH, Ferreira HD. Pharmacognostic study about *Pimenta pseudocaryophyllus* (Gomes) L.R. Landrum leaves-Myrtaceae. **Rev Bras Farmacogn**. 2008; 18(2): 265-278. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)].
25. Retamales HA, Scherson R, Scharaschkin T. Foliar micromorphology and anatomy of *Ugni molinae* Turcz. (Myrtaceae), with particular reference to schizogenous secretory cavities. **Rev Chil Hist Nat**. 2014; 87(1): 27. ISSN 0716-078X. [[CrossRef](#)].
26. Retamales HA, Cabello A, Serra MT, Scharaschkin T. Leaf micromorphology and anatomy of *Myrceugenia rufa* (Myrtaceae): An endemic coastal shrub of north-central Chile. **Gayana Bot**. 2015; 72(1): 76-83. ISSN 0016-5301. [[CrossRef](#)].
27. List S, Brown PH, Walsh KB. Functional anatomy of the oil glands of *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae). **Aust J Bot**. 1995; 43(6): 629-641. ISSN 0067-1924. [[CrossRef](#)].
28. Lorca GG, Amat AG, Gonzalez C. Análisis comparativo de caracteres diagnósticos para la identificación de tres especies argentinas de Myrtaceae empleadas en la medicina popular. **Acta Farm Bon**. 1995; 14(2): 81-86. ISSN 0326-2383. [[Link](#)].
29. Gogosz AMG, Cosmo NL, Bona C, Souza LA. Morfoanatomia da plântula de *Campomanesia xanthocarpa* O. Berg. (Myrtaceae). **Acta Bot Bras**. 2010; 24(3): 613-623. ISSN 1677-941X. [[CrossRef](#)]
30. Johansen DA. **Plant microtechnique**. London: McGraw Hill, 1940. 523p. ISBN: 9780011854670.

Histórico do artigo | **Submissão:** 14/10/2020 | **Aceite:** 27/11/2020 | **Publicação:** 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Ribeiro JPO, Silva CJ. Ontogenia das cavidades secretoras de onze espécies de Myrtaceae. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 346-353. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/1103>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



***Plantago major* L. (Plantaginaceae) pode ser utilizado como agente antimicrobiano para emprego em produtos para uso oral?**

May *Plantago major* L. (Plantaginaceae) be used as an antimicrobial agent for use in oral application products?

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1005>

Nogueira, Maria Luiza de Oliveira¹; Lima, Leandro Martins¹; Lemos, Ari Sérgio de Oliveira¹; Diogo, Marcel Arruda¹; Souza, Thalita de Freitas²; Silva, João Paulo Santana da¹; Silva Filho, Ademar Alves da³; Chedier, Luciana Moreira²; Fabri, Rodrigo Luiz¹; Pinto, Priscila de Faria^{1*}.

¹Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas - ICB, *Campus* Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, CEP 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Departamento de Botânica, Instituto de Ciências Biológicas, *Campus* Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, CEP 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, *Campus* Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, CEP 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil.

*Correspondência: priscila.faria@ufff.br.

Resumo

Plantago major L. (Plantaginaceae) é uma planta utilizada no tratamento de feridas e tosse devido ao seu potencial anti-inflamatório, cicatrizante e antimicrobiano. Visando o emprego da planta na formulação de produtos para uso oral, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antimicrobiana desta espécie *in vitro*. Extratos etanólico e hidroalcoólico, preparados com partes aéreas de *P. major*, foram submetidos à triagem fitoquímica e análise de cromatografia em camada delgada (CCD). A atividade antimicrobiana dos extratos e de tintura comercial foi testada frente a *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa* por difusão em ágar. As análises fitoquímicas demonstraram a presença de substâncias fenólicas, cumarinas e triterpenos, além de baixo teor de fenóis e flavonoides nos extratos. Os sinais observados na CCD demonstraram ausência do marcador químico, ácido 5-O-cafeoilquínico, porém o número de classes de substâncias encontradas e a presença de um provável derivado de ácido 5-O-cafeoilquínico condizem com exemplares de *P. major*. Na avaliação da atividade antimicrobiana, os extratos alcoólicos e tintura não foram capazes de inibir o crescimento bacteriano, entretanto não deve ser descartada a sua ação anti-inflamatória devido as substâncias encontradas e o seu uso em sinergismo como outros agentes antimicrobianos para o desenvolvimento de produtos de uso oral.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Fitoterapia. Agentes antimicrobianos. Cromatografia em camada delgada.

Abstract

Plantago major L. (Plantaginaceae) has been widely used in the treatment of wounds and coughs due to its anti-inflammatory, healing and antimicrobial potential, according to popular indications. Aim at the use of this plant in the formulation of oral products, the objective of this work was to evaluate the antimicrobial activity of *P. major* extracts, *in vitro*. Ethanollic and hydroalcoholic extracts were prepared with dry aerial parts of the plant, which were submitted to phytochemical screening and analyzed by thin layer chromatography (TLC). The antimicrobial activity of the extracts and of a commercial tincture was performed by agar diffusion. Phytochemical screening showed presence of phenolic substances, cumarines and triterpenes, in addition to a low concentration of phenols and flavonoids in the extracts. The bands observed in TLC did not demonstrate 5-O-caffeoylquinic acid, a chemical marker, however the number of substances classes found and the presence of a probable 5-O-caffoylquinic acid derivative are consistent with *P. major* specimens. In agar diffusion test, the extracts and tincture were not able to inhibit the bacterial growth, however its anti-inflammatory activity should not be discarded due to the substances found and its synergic application with others antimicrobial agents to developing of oral use products.

Keywords: Medicinal plants. Phytotherapy. Antimicrobial agents. Chromatography thin layer.

Introdução

A utilização de plantas para a cura de enfermidade humana é uma prática consagrada ao longo da história, estando presente no dia a dia da população, promovendo uma melhor qualidade de vida do homem. Assim, a busca por substâncias que sejam biologicamente ativas na diversidade de metabólitos da flora, se transformou em tema para pesquisa e desenvolvimento de novos produtos^[1,2].

A terapia fitoterápica apresenta extensa lista de ações farmacológicas relatadas que podem ser empregadas na cura, prevenção e controle de doenças ^[1]. Apesar de ser habitualmente empregada em práticas médicas, a fitoterapia apresenta uma baixa adesão por parte dos profissionais da área odontológica, apontando um novo campo de investimento. No entanto, alguns fatores necessitam ser ajustados para aumentar a adesão a estes produtos, dentre eles: (I) a definição da posologia de acordo com as indicações de uso; (II) informações mais simplificadas sobre os padrões de qualidade dos produtos; e (III) uma fonte segura e acessível com maiores informações sobre os fitoterápicos para os prescritores. Cabe ressaltar que os produtos de origem natural não são isentos de efeitos adversos como alergia e/ou toxidez^[1,3].

Produtos contendo bioativos responsáveis pelo controle da microbiota bucal, reduzindo os índices de lesões cariogênicas, já estão presentes no mercado, além de outros fitoterápicos utilizados no tratamento de gengivites, estomatites aftosa, herpes simples e candidíase^[1]. Trabalhos anteriores de nossa equipe mostraram a efetividade do uso de enxagatatórios bucais a base de óleos vegetais como adjuvantes da higiene bucal mecânica para o controle da população microbiana, sendo eficaz, em ensaios *in vitro*, na redução da quantidade de colônias de *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*^[4].

Dentre as plantas com potencial uso terapêutico está *Plantago major* L. (Plantaginaceae), herbácea conhecida popularmente como tanchagem, tansagem, transagem, tanchagem maior, llantén, plantagem ou língua de vaca e de origem do continente europeu. Esta planta tem aproximadamente 15 cm de altura, com folhas ovaladas e/ou elípticas, com margens glabras ou pilosas, dispostas em rosetas. Apresenta raiz

central, de onde partem raízes secundárias, inflorescência quando madura ereta, e frutos com sementes com textura rugosa, irregulares e pequenas, o que facilita sua dispersão pelo vento. A tanchagem ocorre principalmente em regiões temperadas e subtropicais, sendo de fácil cultivo no Brasil, encontrada em todo o território nacional^[5,6]. De acordo com as informações etnofarmacológicas, o infuso das folhas é usado para suprimir tosse brônquica associada à inflamação das vias respiratórias, podendo também apresentar atividade cicatrizante e no combate a inflamações da boca, garganta, gengivas e parotidites^[5,6,7]. A literatura relata o uso de *P. major* L. para aplicações antiviral, antiparasitária, diurética, hematopoiética e hematóprotetora. Esses efeitos estão relacionados às atividades biológicas já descritas para os metabólitos secundários presentes, como taninos, saponinas, alcaloides, flavonoides, terpenos e glicosídeos^[6]. O presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial antimicrobiano *in vitro* de extratos hidroalcoólico, etanólico e tintura de *P. major* L. frente a microrganismos componentes da microbiota oral.

Material e Métodos

Material botânico e obtenção da matéria prima

Foram utilizadas partes aéreas secas de *Plantago major* L. comercializadas pela empresa Natural Florian CNPJ: 00.602.210/0001-50, localizada na cidade de Piracicaba/São Paulo. A tintura de *P. major* L. comercial foi adquirida no comércio local da cidade de Juiz de Fora, Empresa Ely Martins, CNPJ: 96.435.995/0001-92.

Produção do extrato etanólico e hidroalcoólico de *Plantago major* L.

As partes aéreas de *P. major* L. foram selecionadas a fim de eliminar algum contaminante. Posteriormente, foi triturada em moinho de facas para aumentar a superfície de contato com o solvente a ser adicionado, fornecendo 64,64 g de material botânico moído. A quantidade de material foi dividida em duas partes iguais, sendo que em uma foi feita maceração dinâmica com etanol P.A. e a outra com mistura hidroalcoólica etanol:água (1:1 v/v). Os solventes eram trocados diariamente durante 7 dias. Depois, todo solvente filtrado de ambas as amostras foi levado separadamente para um evaporador rotatório com a temperatura do banho a 50°C e pressão a 50 mbar, sendo o resíduo seco transferido para um recipiente limpo destinado ao extrato e deixado secar à temperatura ambiente para ambas amostras. Ao final do processo obteve-se 1,67 g do extrato etanólico e 6,27 g do extrato hidroalcoólico.

Análise fitoquímica dos extratos

Os extratos brutos foram submetidos a análises fitoquímicas preliminares para determinação das principais classes químicas de metabólitos especiais, de acordo com o protocolo descrito por Matos^[8], com algumas modificações. Soluções dos extratos foram preparadas, na concentração de 10 mg/mL, para a identificação de alcaloides pelo método de precipitação com os reagentes Dragendorff, Hager e Mayer. Os triterpenos e esteroides foram analisados através do método de Liebermann-Burchard, as saponinas analisadas pelo método de formação de espuma, as cumarinas através de solução de KOH 10%, os compostos fenólicos através de solução de FeCl₃ 3%, os taninos pelo método de precipitação com solução de gelatina 2,5%, os flavonoides foram avaliados com solução de AlCl₃ 5% e as antraquinonas através de solução de NaOH 0,5 M.

Determinação do conteúdo de compostos fenólicos

A determinação do teor de fenóis foi feita por meio de espectroscopia na região do visível utilizando o método de Folin-Ciocalteu com pequenas modificações^[9,10]. O ácido tânico foi utilizado como padrão. A curva de calibração foi preparada, com concentrações variando de 7,5 a 350 µg/mL de uma solução metanólica de ácido tânico (500 µg/mL). Em microplacas de 96 poços foram adicionados 120 µL do reagente Folin-Ciocalteu 20%, 30 µL da amostra e 100 µL de carbonato de sódio 4%. Decorridos 30 min de incubação ao abrigo da luz, a absorbância foi medida em espectrofotômetro a 770 nm.

Para o doseamento dos extratos foi preparada uma solução estoque a 500 µg/mL em metanol. Poços somente com amostra e metanol foram utilizados como branco do teste. Em microplacas de 96 poços foram adicionados 120 µL do reagente Folin-Ciocalteu 20%, 30 µL da amostra e 100 µL de carbonato de sódio 4%. Decorridos 30 min de incubação ao abrigo da luz, a absorbância foi medida em espectrofotômetro a 770 nm. Todas as determinações foram realizadas em triplicata e a média ± desvio padrão foi utilizada para o cálculo do teor de fenóis. O conteúdo total de fenóis foi expresso em mg/g de extrato vegetal, em equivalentes de ácido tânico (EAT).

Determinação do conteúdo de flavonoides

O conteúdo de flavonoides foi determinado pelo método descrito por Miliauskas e colaboradores^[11], com pequenas modificações. A rotina foi utilizada como padrão. A curva de calibração foi preparada, utilizando-se alíquotas de 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 e 1,2 mL de uma solução etanólica de rutina (0,5 mg/mL). Adicionou-se quantidade de etanol necessária para obter 4,8 mL em cada tubo, e uma gota de ácido acético glacial. Posteriormente, adicionou-se 0,2 mL de uma solução etanólica de cloreto de alumínio 2%, totalizando 5 mL em cada tubo. O branco foi preparado da mesma forma que a amostra, porém substituindo a solução etanólica de cloreto de alumínio a 2% por etanol. Após 40 min de incubação, a 20°C e ao abrigo da luz, as absorbâncias foram medidas a 415 nm em espectrofotômetro.

Para o doseamento dos extratos foi preparada uma solução estoque a 500 µg/mL em etanol. Dessa solução pipetou-se 0,2 mL para uma série de tubos de ensaio devidamente identificados e foi adicionado 4,6 mL de etanol, 1 gota de ácido acético glacial e 0,2 mL da solução etanólica de cloreto de alumínio a 2%, obtendo-se uma solução de 5 mL em cada tubo. O branco foi preparado com 0,2 mL da amostra, 1 gota de ácido acético e diluído para 5 mL com etanol. Após 40 min de incubação, a 20°C e ao abrigo da luz, as absorbâncias das soluções foram registradas em espectrofotômetro a 415 nm. Todas as determinações foram realizadas em triplicata e a média ± desvio padrão foi utilizada para o cálculo do teor de flavonoides. O conteúdo total de flavonoides foi expresso em mg/g de extrato vegetal, em equivalentes de rutina (ER).

Avaliação de marcadores fitoquímicos do extrato por cromatografia em camada delgada (CCD)

Para identificar a presença de algum marcador conhecido de *Plantago major* e corroborar com os ensaios anteriores, foi realizada cromatografia em camada delgada (CCD) e estimado o fator de retenção (RF) para as substâncias separadas. Foi utilizado como padrão o ácido 5-O-cafeoilquínico, seguindo metodologia proposta por Braz et al.^[12]. Foi selecionado o extrato hidroalcoólico para a avaliação do perfil químico devido ao seu maior rendimento. A concentração do extrato foi ajustada para 1 mg/mL e foi adicionado 10 µL em cromatoplaça de sílica-gel por meio de capilar de vidro. A concentração da substância padrão também foi a mesma utilizada para o extrato. A separação foi realizada em uma cuba cromatográfica saturada,

utilizando-se como fase móvel uma mistura de tolueno, acetato de etila, metanol e ácido fórmico, na proporção 75:25:10:6 (v/v) – as proporções dos eluentes foram padronizadas e adaptadas para melhor separação dos compostos de acordo com a Monografia do Ministério da Saúde^[6]. As cromatoplacas obtidas foram secas e observadas após aplicação do reagente revelador NP-PEG (Natural Product Reagent) e exposição das placas à luz UV em 365 nm.

Linhagens de microrganismos

As linhagens padronizadas de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC® 15442) e *Enterococcus faecalis* (ATCC® 19433) utilizadas neste estudo foram doadas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Teste de susceptibilidade antimicrobiana

Os microrganismos isolados foram repicados em caldo BHI (*brain heart infusion*) e incubados em estufa a $35 \pm 2^\circ\text{C}$, por aproximadamente 14 horas, para recuperação. Para o teste de susceptibilidade pelo método de difusão em ágar por poços (*hole plate*)^[13], foram feitas suspensões com densidade microbiana ajustada a escala 0,5 de McFarland em soro fisiológico estéril (bactérias: 10^8 UFC/mL), semeando-se 100 μL do inóculo em placas de Petri contendo ágar BHI por espalhamento. Em seguida, foram feitos poços com diâmetro aproximado de 4 mm em cada placa para a adição de alíquotas de 100 μL de cada amostra a ser testada (tintura e extratos). Os extratos foram empregados nas concentrações de 20, 50 e 100 mg/mL. As placas foram incubadas em estufa à 37°C por 24 horas para observação do halo de inibição. Como controle positivo e para fins de comparação, utilizou-se gluconato de clorexidina 0,12% empregando-se a mesma metodologia. Os ensaios foram realizados em duplicata e os dados representam a média da mensuração de 4 halos de inibição.

Resultados e Discussão

Nas últimas décadas, o interesse pelas terapias naturais tem aumentado significativamente, expandindo o uso de plantas medicinais e de fitoterápicos. O perfil fitoquímico da espécie *P. major* L. revela a presença de diversos constituintes químicos com aplicabilidade e comprovação de variados benefícios médicos, destacando-se flavonoides, associados a atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticâncer^[6,14], e triterpenos, relacionados a atividade anti-inflamatória por inibição seletiva da enzima cicloxigenase do tipo 2^[15]. Em relação à atividade antimicrobiana, esta pode ser associada a polissacarídeos extraídos das folhas da planta, como um tipo de pectina polissacarídica, a PMII^[16], com efeito comprovado em teste *in vivo* para tratamento de pneumonia estreptocócica em camundongos^[17]. No entanto, estudos de atividade antimicrobiana de *P. major* L. são controversos, pois diferentes concentrações já foram estudadas, com diferentes cepas utilizadas, tendo-se, portanto, uma heterogeneidade dos resultados (**TABELA 1**).

TABELA 1: Estudos de atividade antimicrobiana de *Plantago major* L. encontrados na literatura.

Referência	Tipo de extrato	Concentração	Metodologia	Resultados
Holetz et al. [18]	Etanol:água (9:1)	Variada	Microdiluição em caldo	<i>S. aureus</i> e <i>C. tropicalis</i> : MIC = 1 mg/mL <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>Escherichia coli</i> : MIC > 1 mg/mL <i>C. krusei</i> : MIC = 0,125 mg/mL
Freitas et al. [19]	Etanol:água (7:3)	193 mg/mL	Disco difusão	<i>S. aureus</i> : halos entre 10 e 16 mm
Çitoğlu et al. [20]	Etanólico	133 mg/mL	Disco difusão	<i>E. coli</i> : halo = 11 mm <i>P. aeruginosa</i> : halo = 10 mm <i>S. aureus</i> : 13 mm <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i> : halo = 12 mm <i>C. albicans</i> : halo = 7 mm
Vargas Neto et al. [21]	Alcoólico	Fitoterápico com 60% de extrato	Disco difusão e difusão em poço	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guiliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. kefyr</i> : inativo <i>C. tropicalis</i> : atividade em uma amostra (halo > 10 mm) de 13 amostras
			Macrodiluição em tubo	Inibição do crescimento de todas espécies de levedura
Cogo et al. [22]	Etanólico	100 mg/mL	Disco difusão	<i>Helicobacter pylori</i> : sem inibição
Ünsal et al. [23]	Etanólico	Variada	Microdiluição em caldo	<i>S. aureus</i> : MIC = 0,195 mg/mL <i>S. epidermidis</i> e <i>C. albicans</i> : MIC = 0,625 mg/mL Inativo contra <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> e <i>P. aeruginosa</i>
Karakaş et al. [24]	Etanólico	100 mg/mL	Disco difusão	<i>P. vulgaris</i> : halo = 7 mm Inativo contra as demais bactérias testadas
Metiner et al. [25]	Etanólico	Variada	Macrodiluição em tubo	<i>B. cereus</i> e <i>E. coli</i> : 42,5 mg/mL Inativo contra as demais espécies testadas
	Acetona	Variada	Macrodiluição em tubo	Ativo contra espécies testadas, com MIC variando entre 3,56 e 28,50 mg/mL

Legenda: MIC - concentração inibitória mínima.

A análise fitoquímica revelou que o extrato etanólico e hidroalcoólico apresentam a mesma classe de constituintes químicos. Ambos extratos apresentaram positividade para substâncias fenólicas (taninos e flavonoides), cumarinas e triterpenos, e negatividade para alcaloides, esteroides e antraquinonas (**TABELA 2**).

TABELA 2: Análise de fitoconstituintes por triagem química dos extratos etanólico e hidroalcoólico de partes aéreas de *Plantago major* L.

Amostras	Parte utilizada	Fitoconstituintes								
		Al	Tr	Est	Sa	Cm	Fe	Ta	Fl	Ant
Extrato etanólico	Partes aéreas	-	+	-	-	+	+	+	+	-
Extrato hidroalcoólico	Partes aéreas	-	+	-	-	+	+	+	+	-

Legenda: + Positivo, - Negativo, Al - Alcaloides, Tr - Triterpenos, Est - Esteroides, Sa - Saponinas, Cm - Cumarinas, Fe - fenóis, Ta - Taninos, Fl - Flavonoides, Ant - Antraquinonas.

A análise de teor de fenóis equivalentes em ácido tânico nos extratos etanólico e hidroalcoólico de *P. major* L. revelou a presença destas substâncias na composição destes extratos. O extrato etanólico demonstrou uma concentração de 65,53 ± 2,77 mg/g de fenóis e o extrato hidroalcoólico demonstrou 32,12 ± 2,75 mg/g. A análise fitoquímica do teor de flavonoides revelou, por sua vez, uma correlação positiva com o teor de

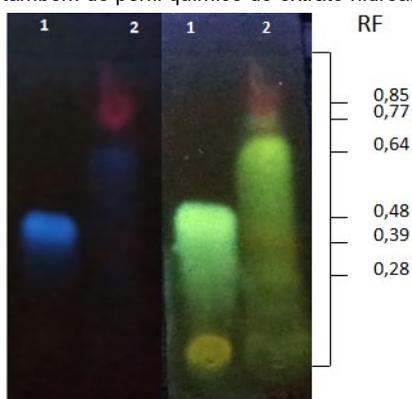
fenóis, sendo que o extrato etanólico demonstrou $28,76 \pm 1,05$ mg/g e o extrato hidroalcoólico demonstrou $19,93 \pm 0,51$ mg/g.

Não foram encontradas todas as substâncias químicas descritas pela literatura para ambos os extratos, entretanto isso pode ser devido a variações climática e devido ao tipo de extração realizada, uma vez que tais condições podem alterar significativamente a presença dos metabolitos secundários^[6]. Apesar disso, o grande número de classes de substâncias químicas encontradas neste trabalho confirma a identidade de um exemplar de *P. major* L. As dosagens de substâncias fenólicas e flavonoides, substâncias com atividade antimicrobiana reconhecida^[6,26], demonstraram a presença de um baixo teor dessas classes químicas para ambos extratos. Desta forma, a ausência destas classes e os baixos teores de substâncias encontradas nos extratos, podem ter sido fatores determinantes para a perda da atividade antimicrobiana.

Os ácidos clorogênicos têm como característica serem formados por uma esterificação entre o ácido quínico e um ácido hidroxicinâmico. Entre os constituintes dessa classe está o ácido 5-O-cafeoilquínico que é formado pela esterificação do ácido quínico e o ácido cafeico, este composto já foi identificado para a espécie *Plantago major*^[5,27]. O ácido 5-O-cafeoilquínico, cuja a denominação na literatura também é dada como ácido clorogênico, é amplamente reconhecido pelo seu potencial antimicrobiano^[28,29].

De forma a identificar algum marcador químico da espécie em estudo, foi realizada a técnica a CCD. A separação por CCD do extrato hidroalcoólico e do padrão de ácido 5-O-cafeoilquínico estão apresentados na **FIGURA 1**. O padrão apresentou um RF de 0,48, revelando uma zona de fluorescência azul, antes da revelação com NP-PEG e coloração azul esverdeada após a mesma quando observado em lâmpada UV de 365 nm. O extrato hidroalcoólico de *P. major* L. apresentou separação em cinco sinais distintos. Dois sinais puderam ser visualizados em lâmpada UV antes da revelação, uma zona de fluorescência mais elevada e de tonalidade vermelha (RF 0,85) e outra zona de tonalidade azul (RF 0,64) antes da revelação com NP-PEG. Após revelação o extrato apresentou sinais em 0,77 (coloração amarelada, sugestiva de flavonoides), 0,39 (coloração amarelada, sugestiva de flavonoides) e 0,28 (coloração azul-esverdeada, sugestiva de substância fenólica). Além disso, foi observada uma mudança de cor da substância com RF em 0,64 para a coloração azul-esverdeada, aspecto semelhante ao do ácido 5-O-cafeoilquínico, entretanto não foi observada por meio da técnica de CCD a presença do ácido 5-O-cafeoilquínico devido a falta de sinais em RF = 0,48, tanto antes quanto após revelação com NP-PEG e visualização em lâmpada UV de 365 nm.

FIGURA 1: Aspecto geral da separação dos sinais no cromatograma para a identificação do ácido 5-O-cafeoilquínico e também do perfil químico do extrato hidroalcoólico de *Plantago major* L. (Plantaginaceae).



Legenda: A CCD foi desenvolvida com o padrão de ácido 5-O-cafeoilquínico (1) e com amostra do extrato hidroalcoólico (2), empregando-se como fase móvel uma mistura de tolueno, acetato de etila, metanol e ácido fórmico, na proporção 75:25:10:6 (v/v). A visualização dos sinais foi obtida após impregnação por NP-PEG com a visualização sob luz UV (365 nm).

Uma substância com grande similaridade de fluorescência ao ácido clorogênico foi observada por meio da CCD, entretanto com RF diferente (ácido clorogênico com RF=0,48 e substância similar com RF=0,64), podendo, essa substância similar, ser um derivado da substância usada como padrão, dentre elas pode-se sugerir o ácido cafeico. A literatura descreve algumas características específicas para a CCD de ácido cafeico. Apresenta sob luz UV, fluorescência de coloração azul uma pouco mais intensa ao ser comparado com o ácido 5-O-cafeoilquínico, e apresentar um RF maior em relação ao mesmo, uma vez que o ácido cafeico está na forma de aglicona e possui menor polaridade. Na CCD apresentada neste trabalho, o padrão ácido 5-O-cafeoilquínico e o extrato hidroalcoólico apresentaram zonas de fluorescência, entretanto não foi possível detectar a presença do ácido clorogênico nos extratos de *Plantago major* L. Os resultados da CCD sugerem que a espécie empregada para a realização dos extratos seja de fato um exemplar de *P. major* L., mas sugere a ausência do ácido clorogênico e presença do ácido cafeico, um de seus derivados, este outro fator pode ter contribuído para a falta de bioatividade encontrada neste estudo.

Para avaliar a capacidade antimicrobiana das preparações alcoólicas e da tintura comercial de tanchagem foi empregado o método de difusão em ágar. As amostras dos extratos foram empregadas nas concentrações de 20, 50 e 100 mg/mL e a tintura foi aplicada sem nenhum preparo prévio. Após 24 horas de incubação, as placas foram observadas. A maior parte das amostras não apresentou halos de inibição. Os pequenos halos de inibição observados apresentaram colônias dentro das áreas dos halos, impedindo a mensuração do mesmo. Os dados dos ensaios estão apresentados na **TABELA 3**.

TABELA 3: Avaliação da capacidade antimicrobiana dos extratos hidroalcoólico, etanólico e tintura de *Plantago major* L. (Plantaginaceae) através do método de difusão em ágar.

Amostras	Concentração (mg/mL)	Diâmetro do halo (mm)	
		<i>Enterococcus Faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Extrato etanólico	100	-	-
	50	-	-
	20	-	-
Extrato hidroalcoólico	100	-	-
	50	-	-
	20	-	-
Tintura	---	-	-
Controle	0,12%	23,50	22,25

Legenda: - ausência de halo. Controle: Gluconato de clorexidina 0,12%

Em ensaios anteriores, os extratos hidroalcoólico de folhas de *P. major* L. não foram capazes de inibir o crescimento de microrganismos, tanto bactérias gram-negativas (BGN) e gram-positivas (BGP) quanto leveduras, testados nas concentrações 0,25, 0,50 e 1,0 mg/mL pelo método de difusão em ágar por poços e nem pelo método de microdiluição em caldo, para determinação da concentração inibitória mínima (MIC) (dados não mostrados). Desta forma, decidimos aumentar expressivamente as concentrações de extratos nos ensaios^[20,24,25].

Os extratos hidroalcoólico, etanólico e a tintura comercial de *P. major* L. não apresentaram atividade antimicrobiana frente a *E. faecalis* e *P. aeruginosa*, nas concentrações testadas e pela metodologia empregada neste trabalho. Em um estudo etnobotânico realizado por Holetz e colaboradores^[18], foi avaliada a atividade antimicrobiana de 13 extratos de plantas usadas popularmente em tratamento de doenças

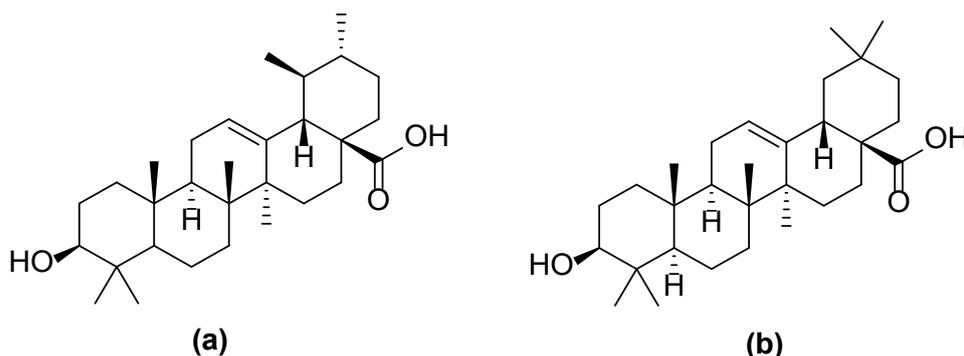
infecciosas, dentre eles, o extrato hidroalcoólico (90% v/v etanol) de folhas de *P. major* L. Corroborando com os resultados obtidos no presente estudo, foi observada atividade antibacteriana fraca contra *S. aureus*, sendo que a MIC obtida foi 1 mg/mL, e os extratos com MIC maiores que 1 mg/mL foram considerados inativos, entretanto, em um segundo ensaio de bioautografia de CCD, não foi observada zona de inibição para nenhum dos compostos separados; e o extrato demonstrou-se inativo frente às cepas de *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* e *Bacillus subtilis*. Em relação às leveduras, o extrato não apresentou atividade antifúngica, exceto contra *C. krusei*, apresentando ação moderada (MIC: 0,125 mg/mL).

Em outro estudo, publicado posteriormente, o extrato etanólico de *P. major* L. mostrou-se inativo em concentrações de até 42,5 mg/mL, considerada uma concentração alta para MIC, não sendo efetivo para *P. aeruginosa*, *S. aureus* e outras bactérias^[25]. Resultados similares foram observados por Spézia e colaboradores^[30] quanto à ineficácia do extrato hidroalcoólico (70% v/v etanol) e outras frações de *P. major* L. contra diferentes microrganismos, dentre eles *E. coli* e *S. aureus*, por apresentar MIC maior ou igual a 1 mg/mL, sendo, portanto, considerado inativo. Metodologias similares a que foi empregada nesse trabalho, utilizaram o extrato etanólico na concentração de 100 mg/ml não sendo capaz de observar halos de inibição de crescimento para cepas de *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, entre outras^[23].

Não existe uma conformidade entre os extratos empregados em diferentes estudos. Condições climáticas, como sazonalidade, ritmo circadiano, temperatura, disponibilidade hídrica, poluição atmosférica, entre outros são capazes de mudar a constituição e a quantidade de metabólitos produzidos pelos exemplares^[6,30]. Desta forma, nossos resultados reforçam a necessidade de técnicas espectrofotométricas e cromatográficas para avaliar o teor e identificação de substâncias ativas e garantir assim, resultados confiáveis em relação a bioatividade de *P. major* L.

Para aplicação odontológica de produtos derivados de *P. major* L., tanto extratos alcoólicos quanto tinturas, deve-se observar que a literatura descreve a ausência de efeito antimicrobiano sobre os microrganismos da placa bacteriana da cavidade oral e de doença periodontal. A literatura relata a presença de flavonoides, alcaloides, saponinas, antraquinonas e taninos. No entanto, um forte indício da atividade anti-inflamatória do extrato de *P. major* L. trata de metabólitos presentes em amostras de extrato diclorometânico^[15]. Nestes extratos de baixa polaridade, foram identificados dois triterpenos que atuam como inibidores para as duas isoformas da COX (cicloxiogenase), ácido ursólico e o ácido oleanólico, cujas estruturas estão demonstradas na **FIGURA 2**, sendo este último mais seletivo para a isoformas COX2 e por isso capaz de evitar as reações adversas gastrointestinais.

FIGURA 2: Representação dos triterpenos identificados no extrato de diclorometano, onde o (a) ácido ursólico mostrou ser menos seletivo frente à inibição das isoformas da enzima cicloxiogenase que o (b) ácido oleanólico.



Os extratos hidroalcoólico e etanólico de folhas de *P. major* L. desenvolvidos neste trabalho apresentaram marcadores químicos compatível com a espécie. Porém nenhuma atividade antimicrobiana foi observada, desestimulando-se o uso do extrato bruto ou da tintura para esta finalidade. As preparações de *P. major* L. associadas a outras espécies são capazes de inibir o crescimento microbiano, fortalecendo a indicação dos extratos como fontes eficientes de substâncias com potencial anti-inflamatório, capazes de apoiar as ações reparativas dos antimicrobianos.

Conclusão

Segundo os resultados apresentados, as preparações alcoólicas de *Plantago major* L. isoladas, nas condições testadas, não são capazes de inibir o crescimento microbiano, contradizendo algumas indicações populares, entretanto isto pode estar relacionado ao perfil e teor de substâncias químicas encontradas. No entanto, sua atividade anti-inflamatória não deve ser descartada sendo eficiente para amenizar os sintomas dos distúrbios causados por diversos microrganismos, uma vez que foram encontradas diversas classes de fitoconstituintes químicos neste estudo, que possuem esta atividade farmacológica.

Agradecimentos

Os autores agradecem às agências de fomento: Universidade Federal de Juiz de Fora, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal no Nível Superior, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelas bolsas concedidas aos estudantes envolvidos neste trabalho.

Referências

1. Aleluia CM, Procópio VC, Oliveira MTG, Furtado PGS, Giovannini JFG, Mendonça SMS. Fitoterápicos na odontologia. **Rev Odontol Univ.** São Paulo. 2015; 27(2): 126-34. ISSN 1983-5183. [[CrossRef](#)].
2. Nóbrega JS, Silva FA, Barroso RF, Crispim DL, Oliveira CJA. Avaliação do conhecimento etnobotânico e popular sobre o uso de plantas medicinais junto a alunos de graduação. **Rev Bras Gestão Amb.** 2017; 11(1): 7-13. ISSN 2317-3122. [[Link](#)].
3. Machado AC, Oliveira RC. Medicamentos fitoterápicos na odontologia: evidências e perspectivas sobre o uso da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão). **Rev Bras PI Med.** 2014; 16(2): 283-9. ISSN 1516-0572. [[CrossRef](#)].
4. Pinto PF, Gonçalves EA. Avaliação da eficácia antimicrobiana dos enxaguatórios bucais contendo como princípios ativos o triclosan, cloreto de cetilpiridínio e óleos essenciais. **HU Rev.** 2013; 39(3-4): 45-50. ISSN 0103-3123. [[CrossRef](#)].
5. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. **J Ethnopharmacol.** 2000; 71(1-2): 1-21. ISSN 0378-8741. [[PubMed](#)].
6. Brasil. Ministério da Saúde, ANVISA. **Monografia da espécie *Plantago major* L. (tanchagem).** 2014. 86 p. Disponível em: [[Link](#)].
7. Teles DG, Costa MM. Estudo da ação antimicrobiana conjunta de extratos aquosos de tansagem (*Plantago major* L., Plantaginaceae) e Romã (*Punica granatum* L., Punicaceae) e interferência dos mesmos na ação da amoxicilina *in vitro*. **Rev Bras PI Med.** 2014; 16(2): 323-8. ISSN 1516-0572. [[CrossRef](#)].

8. Matos FJA. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2ª ed. Fortaleza: UFC; 1997. ISBN 8572820264 / 9788572820264.
9. Folin O, Ciocalteu V. On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. **J Biol Chem**. 1927; 73(2): 627-50. ISSN 0021-9258. [\[Link\]](#).
10. Dowd LE. Spectrophotometric determination of quercetin. **Anal Chem**. 1959; 31(7): 1184-87. ISSN 0003-2700. [\[CrossRef\]](#).
11. Miliauskas G, Venskutonis PR, Van-Beer TA. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and plant extracts. **Food Chem**. 2004; 85(2): 231-7. ISSN 0308-8146. [\[CrossRef\]](#).
12. Braz R, Wolf LG, Lopes GC, Mello JCP. Quality control and TLC profile data on selected plant species commonly found in the Brazilian market. **Rev Bras Farmacogn**. 2012; 22(5): 1111-8. ISSN 0102-695X. [\[Link\]](#).
13. Maia-Araújo YLF, Mendonça LS, Orellana SC, Araújo ED. Comparação entre duas técnicas utilizadas no teste de sensibilidade antibacteriana do extrato hidroalcoólico de própolis vermelha. **Sci Plena**. 2011; 7(4): 1-4. ISSN 1808-2793. [\[Link\]](#).
14. Adom MB, Taher M, Mutalabisin MF, Amri MS, Kudus MBA, Sulaiman MWW et al. Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major*. **J Bio Pha**. 2017; 96(1): 348-60. ISSN 0753-3322. [\[CrossRef\]](#).
15. Stenholm A, Göransson U, Bohlin L. Bioassay-guided supercritical fluid extraction of cyclooxygenase-2 inhibiting substances in *Plantago major* L. **Phytochem Anal**. 2013; 24(2): 176-83. ISSN 0958-0344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
16. Samuelsen AB, Paulsen BS, Wold JK, Otsuka H, Kiyohara H, Yamada H et al. Characterization of a biologically active pectin from *Plantago major* L. **Carbohydr Polym**. 1996; 30(1): 37-44. ISSN 0144-8617. [\[CrossRef\]](#).
17. Hetland G, Samuelsen AB, Løvik M, Paulsen BS, Aaberge IS, Groeng EC et al. Protective effect of *Plantago major* L. pectin polysaccharide against systemic *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. **Scand J Immunol**. 2000; 52(4): 348-55. ISSN 0300-9475. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
18. Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DAG, Nakamura CV, Dias Filho BP. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2002; 97(7): 1027-31. ISSN 0074-0276. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
19. Freitas AG, Costa V, Farias ET, Lima MCA, Sousa IA, Ximenes EA. Atividade antiestafilocócica do *Plantago major* L. **Rev Bras Farmacogn**. 2002; 12(1): 64-5. ISSN 0102-695X. [\[CrossRef\]](#).
20. Çitoğlu GS, Altanlar N. Antimicrobial activity of some plants used in folk medicine. **J Fac Pharm Ankara**. 2003; 32(3): 159-63. ISSN 2564-6524. [\[Link\]](#).
21. Vargas Neto P. **Ação antifúngica de plantas medicinais e da própolis frente a leveduras do gênero *Candida* isoladas da cavidade bucal**. 103 p. Ponta Grossa; 2004. Mestrado [Programa de Pós-graduação em Odontologia] – Universidade Federal de Ponta Grossa, UFGP. Ponta Grossa; 2004. [\[Link\]](#).
22. Cogo LL, Monteiro CLB, Miguel MD, Miguel OG, Cunico MM, Ribeiro ML et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. **Braz J Microbiol**. 2010; 41(2): 304-9. ISSN 1517-8382. [\[CrossRef\]](#).
23. Üsal Ç, Vural H, Sariyar G, Çelik BÖ, Ötük G. Traditional medicine in Bilecik province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. **Turk J Pharm Sci**. 2010; 7(2): 139-50. ISSN 1304-530X. [\[CrossRef\]](#)

24. Karakaş FP, Yildirim A, Türker A. Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. **Turk J Biol.** 2012; 36(1): 641-52. ISSN 1300-0152. [[Link](#)].
25. Metiner K, Özkan O, AK S. Antibacterial effects of ethanol and acetone extract of *Plantago major* L. on gram positive and gram-negative bacteria. **Kafkas Univ Vet Fak Derg.** 2012; 18(3): 503-5. ISSN: 1300-6045. [[Link](#)].
26. Abdel-Shafi S, Al-Mohammadi AR, Sitohy M, Mosa B, Ismaiel A, Enan G et al. Antimicrobial activity and chemical constitution of the crude, phenolic-rich extracts of *Hibiscus sabdariffa*, *Brassica oleracea* and *Beta vulgaris*. **Molecules.** 2019; 24(23): 1-17. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
27. Adolpho LO. **Derivados dos ácidos clorogênico, cafeico e cinâmico: obtenção, avaliação da atividade antimicrobiana e de inibição enzimática.** 145 p. Santa Maria. 2012. Mestrado [Programa de Pós-graduação em Farmacologia] – Universidade Federal de Santa Maria, UFSM. Santa Maria. 2012. [[Link](#)].
28. Almeida AA, Farah A, Silva DA, Nunan EA, Glória MB. Antibacterial activity of coffee extracts and selected coffee chemical compounds against enterobacteria. **J Agric Food Chem.** 2006; 54(23): 8738-43. ISSN 0021-8561. [[PubMed](#)].
29. Fiamegos YC, Kastritis PL, Exarchou V, Han H, Bonvin AM, Vervoort J et al. Antimicrobial and efflux pump inhibitory activity of caffeoylquinic acids from *Artemisia absinthium* against gram-positive pathogenic bacteria. **PLoS One.** 2011; 6(4): 1-12. ISSN 1932-6203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
30. Spézia FP, Siebert D, Tenfen A, Cordova CMM, Alberton MD, Guedes A. Avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais de uso popular: *Alternanthera brasiliana* (penicilina), *Plantago major* (tansagem), *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-ursi) e *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra). **Rev Pan-Amaz Saúde.** 2020; 11(1): 1-11. ISSN 2176-6223. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 27/04/2020 | Aceite: 14/07/2021 | Publicação: 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Nogueira MLO, Lima LM, Lemos ASO, Diogo MA et al. *Plantago major* L. (Plantaginaceae) pode ser utilizado como agente antimicrobiano para emprego em produtos para uso oral?. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 354-365. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1005>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Do quinino aos antimaláricos sintéticos: o conhecimento das plantas medicinais como estratégia potencial na terapia da CoVID-19

From quinine to synthetic antimalarials: knowledge of medicinal plants as a potential strategy in CoVID-19 therapy

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1086>

Bizarri, Carlos Henrique Brasil^{1*}; Rezende, Mayara de Azeredo²; Mattos, Aline Estácio Ribeiro de²; Nóbrega, Andrea Bezerra da¹; Villas Bôas, Glauco de Kruse².

¹Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde (CIBS), *campus* Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), Estrada da Curicica, 2000, Curicica - Jacarepaguá, CEP 22780-194, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde (CIBS), *campus* Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM), Avenida Comandante Guarany, 447, Prédio 10, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: carlos.bizarri@far.fiocruz.br.

Resumo

CoVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, que apresenta uma sintomatologia complexa, atingindo vários órgãos e sistemas do organismo humano. Estudos com plantas medicinais indicam as diversas atividades farmacológicas que uma mesma espécie vegetal pode apresentar. Plantas com atividade antimalárica têm sido alvo de estudos para o tratamento da CoVID-19, através de suas ações combatendo diretamente o vírus, como na redução ou eliminação dos sintomas. O objetivo deste estudo foi verificar, na literatura científica, o uso das plantas medicinais com atividade antimalárica como potencial estratégia na terapia da CoVID-19. Foram realizadas pesquisa, sistematização de artigos e revisões da literatura de plantas com atividade antimalárica, antiviral, anti-inflamatória e imunomoduladora publicados nos últimos 20 anos. Listou-se 27 espécies de plantas importantes com atividade antimalárica. Dentre essas, plantas dos gêneros *Cinchona* e *Artemisia* destacaram-se por apresentarem atividades antimalárica e antiviral, tendo como principais constituintes majoritários, responsáveis por estas atividades, a quinina e a artemisinina, respectivamente. Foi possível destacar a importância e urgência da pesquisa e do desenvolvimento de medicamentos provenientes da diversidade vegetal, considerando a multiplicidade de ações farmacológicas que as plantas selecionadas apresentam, podendo ser potencialmente aplicáveis na terapia contra a CoVID-19.

Palavras-chave: Plantas medicinais. SARS-CoV-2. CoVID-19. Antiviral. Anti-inflamatória. Imunomoduladora.

Abstract

CoVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which has complex symptoms, affecting various human organs. Antimalarial plants can also have important pharmacological activities in the treatment of other diseases. Thus, plants with antimalarial activity have been the target of studies for the treatment of CoVID-19. The aim of this study was to verify in the scientific literature the use of medicinal plants with antimalarial activity as a potential strategy therapy in CoVID-19. Therefore, research, systematization of articles and literature reviews of plants with antimalarial, antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory activity published in the last 20 years were carried out. The 27 important plant species with antimalarial activity were listed. Among these, plants of the genera *Cinchona* and *Artemisia* stood out for presenting antimalarial and antiviral activities, with the main major constituents responsible for these activities, quinine and artemisinin, respectively. Based on the findings of this study, it is possible to highlight the importance and urgency of research and development of medicines derived from plant diversity, considering the multiplicity of pharmacological actions that the selected plants present, which could potentially be applicable in therapy against CoVID-19.

Keywords: Medicinal plants. SARS-CoV-2. CoVID-19. Antiviral. Anti-inflammatory. Immunomodulatory.

Introdução

As doenças parasitárias, provocadas por protozoários ou outros seres parasitários, afetam grande parcela da população mundial, causando grande impacto na saúde, limitando a qualidade de vida e o desenvolvimento de muitos países. Dentre as principais parasitoses destaca-se a Malária, presente em praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo desde a Antiguidade^[1,2].

A Malária, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, é considerada a protozoose de maior impacto no mundo^[3]. Os medicamentos antimaláricos usados para o tratamento e prevenção da malária são classificados em um grupo heterogêneo. Eles geralmente são divididos com base na estrutura química ou na origem dos medicamentos. A maioria deles derivam da medicina e das plantas tradicionais^[4].

O primeiro fármaco descrito utilizado no tratamento da malária foi a quinina, um alcaloide quinolínico presente em árvores nativas da América do Sul e Central, do gênero *Cinchona*^[1,5]. Após a identificação dos princípios ativos, modificações químicas foram introduzidas para aumentar a atividade e melhorar o índice de seletividade. Somente na década de 1920, pesquisas com o objetivo de sintetizar novos compostos no combate a essa doença tiveram seu primeiro sucesso com a síntese de Quinacrina (9-aminoacrinidina)^[6].

Estas substâncias apresentam vários mecanismos de ação, muitas vezes ainda não elucidados^[4]. Além disso, devido à complexidade dessas moléculas, efeitos colaterais adicionais têm sido relatados. Por essas razões, os medicamentos antimaláricos têm sido estudados, propostos e, às vezes, usados no tratamento de outras patologias, como câncer, doenças autoimunes, dentre outras^[4]. Ocorre também que a incidência concomitante da malária e de doenças de origem viral levaram à consideração do possível uso de medicamentos antimaláricos como novos medicamentos antivirais. Finalmente, a falta de novos medicamentos antivirais e vacinas eficazes contra muitas infecções virais tem fortalecido interesse na, potencial, atividade antiviral de medicamentos antimaláricos^[4].

No final de 2019, houve um surto epidêmico da Síndrome Respiratória Aguda Grave ocorrido na China, sendo seu agente etiológico identificado como um novo coronavírus (SARS-CoV-2). Esta doença foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Pandemia, denominada de CoVID-19^[7]. Apesar da sua rápida identificação, seus aspectos fisiopatológicos ainda não foram totalmente esclarecidos. A alta transmissibilidade do vírus, a falta de antivirais e vacinas, as populações assintomáticas portadoras e transmissoras do vírus, potencialmente grandes, tornaram o manejo, preventivo e clínico da CoVID-19, extremamente desafiador. Esforços contínuos para entender melhor a patogênese dessa doença, sem dúvida, esclarecerá o melhor meio de lidar com a pandemia^[8].

Os medicamentos sintéticos podem apresentar efeitos distintos daqueles que foram inicialmente prospectados, devido à falta de seletividade suficiente da molécula para atingir somente os alvos desejados (efeitos adversos e colaterais). No caso das plantas medicinais, normalmente contêm misturas de diferentes compostos químicos que podem atuar individualmente, de forma aditiva ou em sinergia para melhorar a saúde. Sendo assim, as plantas medicinais, como entidades químicas multifuncionais, apresentam grande potencial no tratamento de condições de saúde complicadas^[9].

Dada a complexidade fisiopatológica da doença, a qual pode apresentar sintomatologias distintas, o seu tratamento requer a seleção de mais de um alvo farmacológico. Sem a pretensão de esgotar o tema, o presente estudo visa discutir o papel das espécies vegetais com atividade antimalárica associada a diferentes atividades farmacológicas, tais como: antivirais, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, que possam ser relevantes à pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos aplicáveis a terapêutica da CoVID-19.

Material e Método

A pesquisa foi descritiva e qualitativa, obedecendo a uma revisão não sistemática, que buscou encontrar em plantas antimaláricas outras atividades farmacológicas, como: antiviral, anti-inflamatória e imunomoduladora, a fim de conhecer a sistematização da doença CoVID-19, seu mecanismo sistêmico de desenvolvimento e seus efeitos sintomáticos, visando outras fontes potenciais de tratamento frente à CoVID-19.

Para tanto, recorreu-se à busca de artigos científicos originais e de revisão nas bases de dados eletrônicas como PudMed, SciElo e Cochrane. Tendo em vista assegurar a sensibilidade aos resultados do estudo e permitir sua reprodutibilidade, foram utilizados os seguintes termos: (("antimalarials" [Pharmacological Action] OR "antimalarials" [MeSH Terms] OR "antimalarials" [All Fields] OR "antimalarial" [All Fields]) AND ("plants" [MeSH Terms] OR "plants" [All Fields])) AND Review [ptyp], "Quinino" e "Espécies vegetais Antimaláricas". Cabe ressaltar que, primeiramente foram lidos os resumos e a metodologia desses artigos e, após isso, feita a leitura completa dos textos.

Nesta pesquisa foram adotados os critérios de inclusão: a) período de publicação compreendido nos últimos 20 anos; b) artigos nos idiomas: português e inglês; c) para artigos envolvendo atividade farmacológica das plantas, foram considerados aqueles contendo a inclusão do perfil fitoquímico e/ou depósito de *voucher*. Os critérios de exclusão foram: a) artigos com mais de 20 anos de publicação; b) artigos de avaliação fitoquímica sem depósito de *voucher* e/ou perfil fitoquímico; c) artigos que não estavam disponíveis na íntegra.

Por tratar-se de uma revisão não sistemática, não houve inclusão de avaliadores, mas destaca-se que os autores trabalharam de maneira independente, compilando os resultados. No total, mais de 300 artigos foram encontrados, 87 duplicados e 108 foram incluídos nesta pesquisa.

Resultados e Discussão

Principais antimaláricos

Os fármacos antimaláricos são baseados em produtos naturais ou compostos sintéticos produzidos a partir da década de 40. Esses fármacos são específicos para cada etapa do ciclo de vida do *Plasmodium* [1].

Os principais fármacos antimaláricos são classificados, de acordo com o modo de ação, em dois grandes grupos: o primeiro inclui os alcaloides derivados da cinchona, as aminoquinolinas e as acridinas. Acredita-se que esses fármacos podem interferir no metabolismo da glicose em diferentes pontos e também na habilidade do parasita de digerir a hemoglobina. O segundo inclui as pirimidinas e biguanidas e envolve a interferência na síntese do ácido tetra-hidrofólico, importante cofator no processo de síntese de DNA e de aminoácidos [1].

Em 1639, missionários jesuítas levaram consigo algumas cascas de *Cinchona* para a Europa, onde elas se tornaram o tratamento principal para as febres. Todavia, foi apenas em 1820 que os químicos franceses Pierre Joseph Pelletier e Joseph Bienaime Caventou identificaram o alcaloide quinina como o ingrediente ativo da casca da *Cinchona* [1]. No período entre as 2 grandes guerras (1918-1939), os programas de apoio à pesquisa e à síntese de substâncias antimaláricas receberam grande impulso em diversos países. A maioria das drogas desenvolvidas, na ocasião, era composta de base quinolínica, que incluem as 4-aminoquinolinas, as 8-aminoquinolinas e os álcoois quinolínico [6]. O mais eficaz dentre esses fármacos foi a cloroquina, mas infelizmente, o uso profilático levou à resistência em muitos países endêmicos. A mefloquina tem sido utilizada no combate ao *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina. A amodiaquina e a hidroxicloroquina têm sido duas alternativas para o tratamento da malária causada por cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Algumas 8-aminoquinolinas são eficazes contra formas teciduais primárias e secundárias do parasita, assim como nos seus estágios sexuais. A pamaquina e a primaquina são dois exemplos. A primeira, sintetizada na Alemanha durante a década de 20, é o mais antigo agente antimalárico do grupo das 8-aminoquinolinas. A primaquina é o mais utilizado dos fármacos desse grupo, sendo geralmente co-administrada com um agente esquizonticida sanguíneo, como a cloroquina, a amodiaquina ou a pirimetamina, este último um antagonista do folato. Um derivado do fenantreno, a halofantrina, é efetivo contra a malária resistente à cloroquina e tem sido avaliado para o uso humano, apresentando distúrbios gastrintestinais como seus principais efeitos colaterais [1].

A lumefantrina, também chamado benflumetol, está estruturalmente relacionado com os antimaláricos aril-amino-álcool hidrofóbicos, incluindo mefloquina, quinina e halofantrina, sugerindo que eles têm modos de ação similares. Antagonistas do folato podem atuar como excelentes esquizonticidas no sangue. Dois exemplos desta classe são as sulfonas e as sulfonamidas. A dapsona é a mais conhecida entre as sulfonas antimaláricas. As sulfonamidas antimaláricas incluem a sulfadoxina, a sulfadiazina e o sulfaleno. O segundo grupo de antagonistas do folato liga-se preferencialmente e seletivamente à enzima di-hidrofolato redutase-timidilato sintase (DHFR-TS) do parasita. Membros dessa classe de antifolatos incluem a pirimetamina e a trimetoprima. A combinação da pirimetamina com a sulfadoxina, chamada de Fansidar®, mostrou-se útil como antagonista de outra enzima deste ciclo, a serina hidroximetiltransferase (SHMT). Além disso, a pirimetamina

foi combinada com outros fármacos, como a dapsona, o sulfaleno e a cloroquina. A trimetoprima tem um modo de ação similar à pirimetamina, e por ser também um fármaco de ação lenta, tem sido administrada em combinação com fármacos de ação mais rápida, como o sulfaleno. Dentre as biguanidas, destaca-se o proguanil que é um pró-fármaco metabolicamente ciclizado a cicloguanil. Quinonas e naftoquinonas foram utilizadas como antimaláricos durante a Segunda Guerra, com eficiência inferior à cloroquina. Ainda assim, devido à resistência do protozoário frente à cloroquina, compostos desse tipo, como a menoctona, estão sendo reavaliados. A artemisinina, ou *qinghaosu*, é um produto natural extraído de uma erva medicinal chinesa a *Artemisia annua* ou *Qing Hao* como é conhecida pelos chineses. A partir da artemisinina, já foram sintetizados vários análogos com variadas atividades farmacocinéticas como o artesunato de sódio, a diidroartemisinina, o arteéter e o arteméter. Estes compostos sesquiterpênicos apresentam uma ponte de peróxido sobre o anel de 7 membros e são esquizotônicas sanguíneas. Estes compostos também possuem atividade gametocida^[1].

Além dos fármacos antimaláricos descritos acima, no **QUADRO 1 e 2** encontram-se descritos importantes medicamentos antimaláricos que são comercializados mundialmente e no Brasil, apresentados em diferentes combinações^[10-15].

A perspectiva de novos medicamentos contra a malária tem sido muito promissora, contudo, ainda estão em estudo clínico^[16].

QUADRO 1: Principais substâncias comercializadas que são utilizadas no tratamento de malária no mundo.

Classe química	Nome dos Fármacos
Combinação de derivados de artemisina e antimaláricos de outras classes	Artemeter-Lumefantrina
	Artesunato / Sulfadoxina / Pirimetamina
	Artesunato / Sulfadoxina / Pirimetamina
	Artesunato / Amodiaquina
	Artesunato / Pironaridina
	Dihidroartemisinina / Piperaquina
	Doxiciclina / Artesunato
Outras combinações	Doxiciclina / Quinina
	Doxiciclina / Mefloquina
	Clindamicina / Quinina
	Clindamicina / Artesunato
	Clindamicina / Mefloquina
	Sulfadoxina / Pirimetamina
	Cloroquina /Primaquina
	Cloroquina /Bulaquina
	Dapsona / Clorproguanil
Atovaquona / Proguanil	

Adaptado de Pan et al.^[13].

QUADRO 2: Combinações terapêuticas utilizadas contra a malária no Brasil.

Classe química	Nome dos Fármacos
8-aminoquinolinas	Primaquina
4-aminoquinolinas	Cloroquina
Lactona sesquiterpênica + 4-aminoquinolina	Artesunato + Mefloquina
Lactona sesquiterpênica + Quinolinometanol	Artemeter + Lumefantrina

Adaptado de Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis^[15].

Apesar de serem fármacos utilizados no tratamento da malária algum tempo, é sabido que seus efeitos adversos podem se sobrepor aos sintomas da própria doença. Em um estudo realizado no Acre, observou-se que os sintomas apresentados pelos pacientes antes do tratamento com cloroquina e primaquina eram cefaleia, febre, calafrios, sudorese, artralgia, dor nas costas e fraqueza. Após o tratamento com esses fármacos, esses sintomas foram reduzidos, no entanto, houve um aumento da perda de apetite e os sintomas gastrointestinais aumentaram consideravelmente^[17].

Outros estudos apontam que apenas as quinolinas têm efeitos cardiovasculares clinicamente significativos. Os medicamentos desta classe podem exacerbar a hipotensão ortostática associada à malária^[18-20].

Fisiopatologia da CoVID-19

A enzima conversora de angiotensina humana 2 (ACE2) é um receptor funcional sequestrado pelo SARS-CoV-2 para entrada na célula, semelhante ao SARS-CoV. A ACE2 é uma proteína de membrana tipo I expressa na mucosa nasal, brônquio, pulmão, coração, esôfago, rim, estômago, bexiga, íleo^[21,22].

A alta infectividade do vírus está relacionada a mutações no domínio de ligação ao receptor e aquisição de um local de clivagem de furano na proteína S *spike*. A interação do vírus com ACE2 pode diminuir a função anti-inflamatória e aumentam os efeitos da angiotensina II em pacientes predispostos^[8].

A replicação viral primária presume que ocorra no epitélio da mucosa da parte superior do trato respiratório (cavidade nasal e faringe), com posterior multiplicação no trato respiratório inferior e mucosa gastrointestinal, dando origem a uma viremia leve. Poucas infecções são controladas neste estágio inicial ou condição assintomática. Alguns pacientes também exibiram sintomas não respiratórios, como lesão hepática e cardíaca aguda, insuficiência renal, diarreia, implicando envolvimento de múltiplos órgãos^[8].

Em casos fatais de infecções humanas por SARS-CoV-2, indivíduos exibem dificuldade respiratória grave, exigindo ventilação mecânica, e os achados histopatológicos também suportam esse diagnóstico. Estudos anteriores descobriram que a suscetibilidade genética e inflamatória das citocinas estava intimamente relacionada à ocorrência de Síndrome do desconforto respiratório agudo (SARDS). Mais de 40 genes candidatos, incluindo ACE2, interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outros, foram considerados associados ao desenvolvimento de SARDS. Níveis aumentados de IL-6 e IL-8 plasmáticos também demonstraram estar relacionados a efeitos adversos resultados da síndrome. Os biomarcadores acima sugerem uma explicação molecular para a severa SARDS e um possível tratamento após infecção por SARS-CoV-2^[21,22].

Com base nesta descrição concisa, substâncias com possível efeito benéfico na infecção por coronavírus podem atuar em várias etapas: (a) impedindo a ligação do vírus aos receptores ou inibindo a função do

próprio receptor, quando ele aciona o processo de internalização, (b) inibindo a replicação viral bloqueando, por exemplo, a RNA polimerase, proteases ou nova montagem de partículas, (c) ajudando a célula a resistir ao ataque viral, ou seja, interrompendo o processo de citotoxicidade, (d) bloqueando a propagação do vírus no corpo, (e) modulando a inflamação quando, partindo de um mecanismo defensivo inato, torna-se ofensiva e citotóxica^[23].

Antimaláricos em diferentes alvos farmacológicos frente à CoVID-19

Enquanto a farmacodinâmica é a resposta do corpo ao medicamento, a especificidade de um medicamento é a medida da capacidade de um receptor em responder a um único ligante^[24,25]. A baixa especificidade geralmente resulta em possíveis efeitos colaterais. Na verdade, não é incomum para um medicamento ser desenvolvido com uma ação teórica, enquanto um efeito colateral pode surgir como o novo papel alvo^[25]. Desta forma, observam-se as diferentes atividades farmacológicas também associadas aos medicamentos antimaláricos. A cloroquina é utilizada no protocolo clínico de doenças autoimunes como artrite reumatoide^[26] e lúpus eritematoso^[27] e no uso na terapia antitumoral como inibidor da autofagia celular^[28]. A primaquina também tem seu uso na terapia de profilaxia de pneumonia em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida^[29,30]. No caso da mefloquina, estudos apontam a sua eficiência no tratamento da Leishmaniose^[31]. As substâncias isoladas de plantas com atividade antimalárica também demonstraram efeitos diversos ao preconizado inicialmente, como o quinino na prevenção de câimbras durante a hemodiálise^[32] e artemisinina com múltiplas ações farmacológicas, demonstradas *in vitro* e *in vivo*, como anticancer, antiparasitoses e anti-inflamatório, dentre outras^[33,34].

Desde o início da década de 1970, os pesquisadores se interessaram por outra propriedade dos medicamentos antimaláricos, como a sua atividade antiviral. Assim, foi realizada uma avaliação do efeito dessas substâncias em vírus de várias estruturas e modos de replicação^[35].

Em uma revisão minuciosa e atualizada da literatura, Sarah D'Alessandro et al.^[3] descreveram os resultados de estudos desenvolvidos *in vitro* e *in vivo* de agentes antimaláricos no uso contra infecções virais (**FIGURA 1**). É importante ressaltar que a maioria destes agentes ou eram de origem natural ou se basearam em estruturas moleculares de substâncias extraídas de plantas.

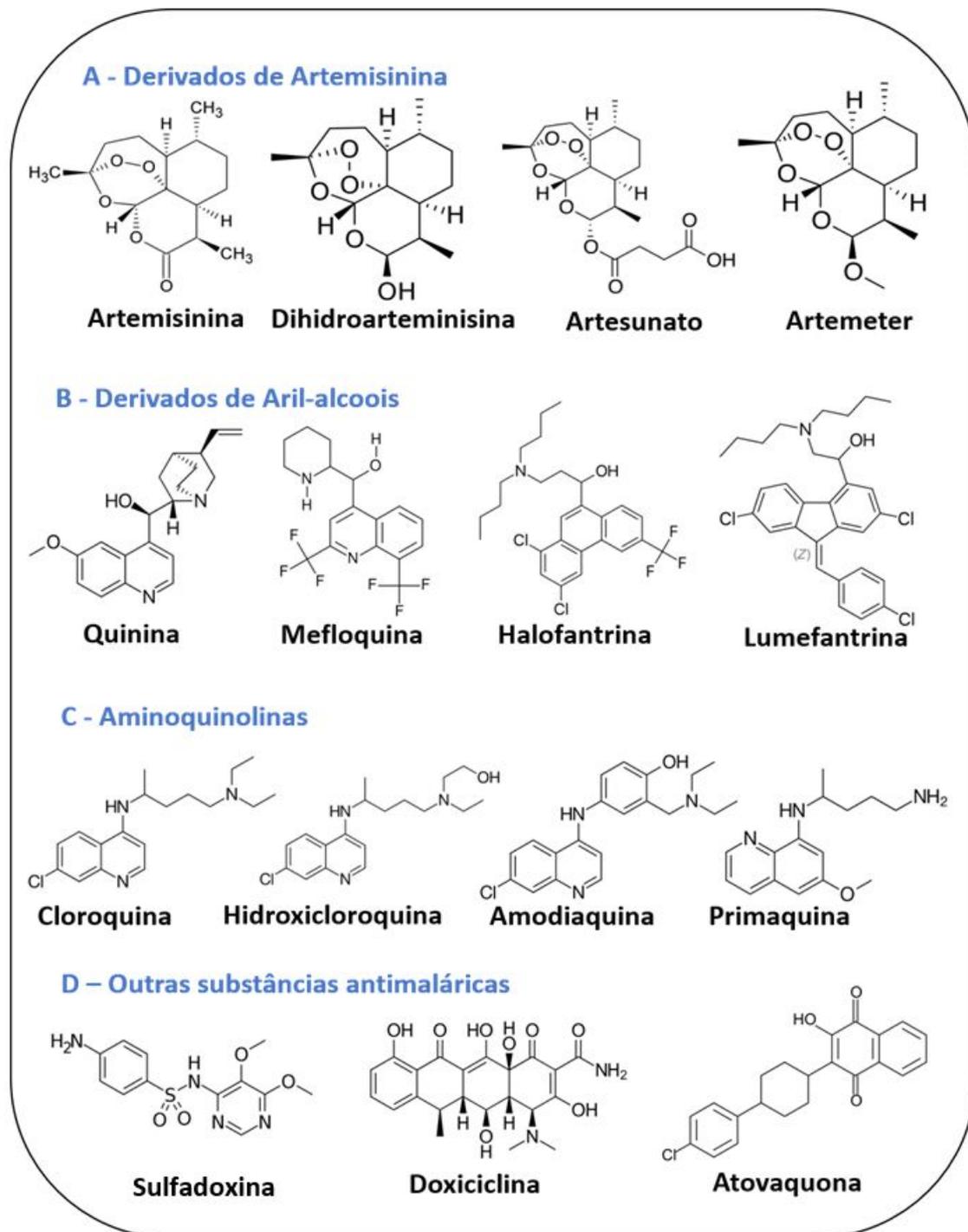
Embora diversos medicamentos antimaláricos tenham apresentado de alguma forma uma atividade antiviral^[4,35], o foco de estudo e aplicação contra o SARS-CoV-2 foram inicialmente a cloroquina e hidroxicloroquina^[36].

A cloroquina (CQ), um antigo medicamento antimalárico, e seu derivado hidroxicloroquina (HCQ) tornaram-se cada vez mais populares na tentativa de encontrar um tratamento eficaz para CoVID-19. Estudos *in vitro* também demonstraram propriedades antivirais potentes de CQ e HCQ. O uso desses medicamentos, no entanto, pode estar associado a efeitos colaterais graves. Nos últimos meses, vários estudos prospectivos revelaram resultados contraditórios em relação à utilidade de CQ e HCQ. A recomendação destes como medicamentos preventivos para pessoas infectadas saudáveis e assintomáticas aguarda um ensaio clínico duplo cego adequado^[36,37].

A visão da OPAS e OMS em relação ao uso de cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento e profilaxia contra CoVID-19 é que todo país é soberano para decidir sobre seus protocolos clínicos de uso de medicamentos. Embora a hidroxicloroquina e a cloroquina sejam produtos licenciados para o tratamento da

malária e de outras doenças, não há evidência científica até o momento de que esses medicamentos sejam eficazes e seguros no tratamento da CoVID-19^[38].

FIGURA 1: Compostos antimaláricos que apresentam atividade antiviral.



Fonte: adaptado de D'Alessandro et al.^[3]

Mais recentemente destacaram-se a artemisinina e seus derivados no tratamento de CoVID-19, como descrito por Cheong et al.^[34]. A ação antimalárica dos derivados da artemisinina é diferente da cloroquina e hidroxicloroquina, mas seus efeitos imunomoduladores contra distúrbios inflamatórios e replicações virais assemelham-se ^[34].

A artemisinina pode diminuir a secreção de citocinas pró-inflamatórias derivadas de macrófagos, particularmente de fator de necrose tumoral. Em geral, parece que artemisininas podem assumir um potencial terapêutico imunossupressor em reações imunitárias inflamatórias persistentes em macrófagos por causa da sua capacidade em inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias^[34].

Estudos *in vitro* demonstraram propriedades antivirais onde a artemisinina inibiu a replicação de citomegalovírus humanos (hCMV) através de uma redução na atividade de ligação ao ADN de NF-κB e Sp1. Muitos desses processos fisiopatológicos estão também presentes em doenças respiratórias. Assim, a artemisinina e seus derivados poderiam ser potencialmente utilizados para o tratamento de doenças respiratórias^[34].

O extrato de *A. annua* exibe atividade antioxidante significativa, que é mais provavelmente devido ao seu alto conteúdo fenólico. Derivados de *A. annua*, como o artesunato, demonstram ser um novo medicamento promissor para tratar a fibrose pulmonar por meio da inibição de moléculas pró-fibróticas^[39].

Uma terapia de combinação à base de artemisinina (ACT) em concentrações sanguíneas esperadas após o uso clínico em doses recomendadas em malária, mostrou inibição *in vitro* da replicação do SARS-CoV-2. A combinação mefloquina-artesunato em uma dose de 550 mg / 250 mg levou a 72,1% de inibição do vírus. Embora a atividade *in vitro* não esteja necessariamente ligada à eficácia clínica, o acesso à atividade *in vitro* de ACT contra SARS-CoV-2 pode fornecer algumas respostas se o uso de antimaláricos pode ser indicado no combate à disseminação da pandemia da CoVID-19^[40].

Neste sentido, já foram iniciados estudos clínicos para a avaliação da eficácia do artesunato contra a CoVID-19. Com base na página eletrônica Clinical Trials do *National Institutes of Health (NIH)*, existem 4 estudos clínicos em fase inicial de andamento empregando o artesunato no tratamento da CoVID-19^[41-44].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) acolhe favoravelmente as inovações realizadas em todo o mundo, incluindo no que diz respeito à adaptação de medicamentos, ao uso de medicina tradicional e ao desenvolvimento de novas terapêuticas na busca de potenciais tratamentos contra a doença por SARS-CoV-2. Neste sentido, a OMS reconhece que as medicinas tradicional, complementar e alternativa oferecem vários benefícios. Há uma longa história que mostra o papel importante da medicina tradicional, na prestação de cuidados à saúde da população. Neste contexto, as plantas medicinais, como a *Artemisia annua*, são indicadas como possíveis agentes terapêuticos para tratamento da CoVID-19 e merecem, por isso, uma avaliação clínica mais extensa para determinar a sua eficácia e os seus efeitos adversos^[45].

Plantas medicinais e associação de atividades farmacológicas com potencial terapêutico na CoVID-19

Desenvolvimentos recentes em sistemas biológicos e a experiência clínica em geral revelaram que as drogas de alvo único podem nem sempre induzir o efeito desejado a todo o sistema biológico, mesmo que eles inibam ou ativam com sucesso um alvo específico. Uma razão para tal fato, é que o organismo humano pode afetar a eficácia por meio de formas compensatórias. O desenvolvimento de doenças, particularmente aquelas complexas, envolve vários aspectos. Assim, os cientistas têm proposto recentemente o conceito de design de medicamentos multialvo^[46].

Considerando a fisiopatologia da CoVID-19 descrita em item anterior, os principais alvos farmacológicos a serem tratados seriam aqueles que envolvem os processos inflamatórios e imunológicos, além da ação

contra o próprio vírus. Neste contexto, no presente trabalho, foi elaborado o **QUADRO 3** apresentando algumas espécies importantes com atividade antimalárica descritas na literatura que também possuem ação antiviral e/ou anti-inflamatória e/ou imunomoduladora.

QUADRO 3: Seleção de espécies vegetais que apresentam atividade antimalárica e outras ações farmacológicas potenciais na proposição de tratamento da CoVID-19.

Nome científico	Família	Parte da planta	Atividades farmacológicas	Tipo de vírus inibido
<i>Cinchona L.</i> (<i>Cinchona pubescens</i> ; <i>Cinchona calisaya</i> ; <i>Cinchona officinalis</i> ; <i>Cinchona succirubra</i>)	Rubiaceae	- Cascas da árvore de <i>Cinchona</i> - Substância Sulfato de Quinina	Antimalárica / Anti-inflamatória / Antiviral ^[4,35,47,48]	Herpes Vírus Tipo I, Vírus da Dengue, Chikungunya vírus, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
<i>Artemisia annua</i> ; <i>Artemisia opiacea</i>	Asteraceae	- Substância artesunato e artemisinina - Toda planta	Antimalárica / Antiviral, Imunomoduladora e Anti-inflamatória ^[4,10,34,47,49]	Citomegalovírus, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), papiloma vírus humano (HPV), Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
<i>Cryptolepis sanguinolenta</i>	Apocynaceae	- Raízes	Antimalárica / Anti-inflamatória / Antiviral ^[10,11]	HSV-1
<i>Argemone mexicana</i>	Papaveraceae	- Compostos isolados, extratos e frações da espécie	Antimalárica / Antiviral / Anti-inflamatória ^[50,51]	Vírus da imunodeficiência Humana (HIV)
<i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (<i>Vernonia amygdalina</i>)	Asteraceae	- Extrato de folhas da espécie	Antimalárica / Imunomoduladora/ Anti-inflamatória ^[52-54]	Não avaliado
<i>Citrus aurantifolia</i>	Rutaceae	- Decocção e infusão de folhas - Decocção da flor - Suco da fruta -óleo	Antimalárica / Imunomoduladora/ Anti-inflamatória ^[55,56]	Não avaliado
<i>Nauclea pobeguinii</i>	Rubiaceae	extrato das cascas do caule	Antimalárica / Anti-inflamatória ^[57-59]	HSV-2
<i>Nyctanthes arbor-tristis</i>	Oleaceae	Folhas, sementes	Antimalárica / Imunomoduladora ^[60-62]	Vírus da Encefalomiocardite
<i>Quassia amara</i>	Simaroubaceae	Folhas, cascas e raízes	Antimalárica / Antiviral / Anti-inflamatória ^[62,63,64]	Herpes simplex, Cocksackie Vírus e Vírus da Estomatite Vesicular
<i>Physalis angulata</i>	Solanaceae	Substâncias isoladas (fisalinas) de extratos de toda planta, partes aéreas	Antimalárica / Imunomoduladora / Anti-inflamatória / Antiviral ^[65-67]	Poliovirus-I, Herpes simplex virus-I, Measles virus e HIV-I
<i>Piper spp.</i>	Piperaceae	Folha	Antimalárica / Anti-inflamatória/Antiviral ^[62,68,69]	BHV-1 e Poliovirus (<i>Piper regnellii</i>)
<i>Calophyllum spp.</i>	Calophyllaceae	Substância isolada de extratos orgânicos da casca do caule	Antimalárica / Anti-inflamatória / Antiviral ^[70]	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), HCoV
<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	Folha	Antimalárica/Anti-inflamatória/Antiviral ^[71,72]	Influenza Vírus Tipo A
<i>Struchium sparganophora</i>	Asteraceae	Folha	Antimalárica, Anti-inflamatória ^[73-75]	Não avaliado
<i>Ageratum conyzoides</i>	Asteraceae	Folha, planta inteira e partes aéreas	Antimalárica/Anti-inflamatória/ Antiviral ^[74,76,77]	Enteroviruses

<i>Ximenia americana</i>	Olacaceae	Caule, casca, folha	Antimalárica / Anti-inflamatória/Antiviral ^[78-80]	HIV-1 e HIV-2
<i>Tithonia diversifolia</i>	Asteraceae	Folhas e troncos	Antimalárica /Anti-inflamatória /Antiviral ^[74,81,82]	Herpes simplex vírus do tipo 1 (HSV-1) e Herpes simplex vírus do tipo 2 (HSV-2)
<i>Cedrela odorata</i>	Meliaceae	Casca do caule	Antimalárica/Anti-inflamatória ^[74,83,84]	Não avaliado
<i>Morinda lucida</i>	Rubiaceae	Folhas, caule e raiz	Antimalárica / Anti-inflamatória ^[85,86]	Não avaliado
<i>Canna indica</i>	Cannaceae	Folhas	Antimalárica/ Anti-inflamatória / Imunomodulatória/ Antiviral ^[74,87-90]	HIV-1
<i>Bidens pilosa</i>	Asteraceae	Folhas, flores, caule e sementes	Antimalárica/ Antiviral ^[91-94]	Herpes simplex vírus
<i>Ampelozizyphus amazonicus</i>	Rhamnaceae	Cascas, raiz e folhas	Antimalárica/Anti-inflamatória; Imunomodulatória/ Antiviral ^[95-97]	HSV1
<i>Xylopia vielana</i>	Annonaceae	Folhas, cascas e frutos	Antimalárica / Anti-inflamatória ^[98]	Não avaliado

Dentre as 27 espécies vegetais com atividade antimalárica, indicadas no **QUADRO 3**, 21 apresentaram resultados com alguma atividade antiviral e também atividade anti-inflamatória e/ou imunomoduladora.

Com base nos dados acima, estas plantas podem indicar uma possibilidade promissora para a terapêutica da CoVID-19, seja individualmente ou em conjunto com outras plantas ou medicamentos.

Tal proposta pode ser corroborada pelos resultados que serão obtidos dos recentes estudos clínicos envolvendo 3 das plantas listadas no **Quadro 3**.

A ação da *Cinchona officinalis* contra SARS-CoV-2 tem sido avaliada em um estudo clínico no qual se compara a atividade antiviral entre as combinações *C. officinalis* / Azitromicina e Hidroclorotiazida / Azitromicina ^[99].

No gênero *Artemisia* encontra-se o estudo clínico que irá avaliar a efetividade da combinação mesilato de camostato (inibidor da proteaseTMPRSS2) e *Artemisia annua* no tratamento da CoVID-19. Este estudo está em fase inicial (recrutamento) e será realizado com 360 indivíduos ^[100].

Estudo clínico a ser realizado no Congo empregará a planta *Gymnanthemum amygdalinum* na avaliação de sua atividade no combate à CoVID-19^[101].

A técnica chamada “*in silico*” é atualmente aplicada para prever comportamento de substâncias no organismo humano e acelerar a velocidade de prospecção de potenciais medicamentos, pois permite o seu rastreamento, reduzindo a necessidade de trabalho de laboratório caro e testes clínicos limitados aos melhores candidatos^[23]. Com este objetivo, inúmeros metabólitos secundários de plantas medicinais foram submetidos a estudos de modelagem molecular para avaliar a potencialidade de atividade destas substâncias contra o SARS-CoV-2. Dentre estas plantas, colchicina da *Cinchona*^[102,103], alcaloides de *Cryptolepis sanguinolenta*^[104,105], alcaloides da *Argemone mexicana*^[11], alcaloides e piperamidas diméricas de espécies de *Piper*^[106] e o ácido asiático da *Psidium guajava*^[107].

É evidente que as espécies indicadas acima no **Quadro 3** merecem estudos clínicos para avaliar a sua efetividade contra a doença. Embora o custo e o tempo relacionados ao desenvolvimento de novos fármacos e a comprovação de sua eficácia clínica sejam significativos, entende-se que deve ser questionado o paradigma de que somente fármacos sintéticos *per se* apresentam efetividade e segurança no tratamento de doenças. Para tanto, o conhecimento etnobotânico e científico das plantas medicinais e seus múltiplos usos devem ser consolidados e difundidos de forma sistemática e consistente. Conforme apontam os estudos clínicos apresentados anteriormente, o uso de fármacos sintéticos em associação com plantas medicinais pode propiciar uma forma terapêutica eficaz contra o SARS-CoV-2 ou sintomas promovidos pelo vírus, como é caso das atividades anti-inflamatória e imunomoduladora que estas plantas podem apresentar.

Conclusão

As plantas com atividade antimalárica têm sido estudadas e empregadas em diferentes patologias. Aplicações incluem, por exemplo: dores, infecções bacterianas, infecções fúngicas, febres, diabetes, leishmaniose, dentre outras.

Recentemente, em vista do surgimento da CoVID-19, substâncias de origem vegetal e sintética com atividade antimalárica têm sido empregadas, ainda de forma experimental e empírica, na terapêutica desta doença.

Embora a cloroquina e a hidroxicloroquina sejam exemplos de derivados sintéticos modelados na quinina e testados contra o SARS-CoV-2, com atividade *in vitro* e *in vivo*, estes fármacos não apresentaram efetividade terapêutica comprovada nos estudos clínicos realizados.

Por outro lado, 3 espécies de plantas medicinais com atividade antimalárica listadas no presente trabalho são alvos de estudos clínicos para o tratamento da CoVID-19: *Cinchona officinalis*, *Artemisia annua* e *Vernonia amygdalina*. O artesunato, derivado semi-sintético da artemisinina, também é foco de atenção para possível ação contra essa doença, através de estudos *in vitro* e clínicos.

O desenvolvimento de medicamentos a partir de substâncias naturais, que muitas vezes possuem a vantagem de atingir simultaneamente diferentes alvos moleculares, possibilita vislumbrar um acesso mais facilitado ao tratamento de toda a população através da diminuição nos custos e da independência de importação de insumos para a indústria farmacêutica.

Além disso, o reaproveitamento (*repurposing*) de medicamentos, representado como uma estratégia eficaz de descoberta de medicamentos a partir de medicamentos existentes, poderia encurtar significativamente o tempo e reduzir o custo em comparação com a descoberta de novos medicamentos e estudos clínicos randomizados^[80,108].

Conforme a pandemia se espalha, cientistas de todo o mundo estão explorando ativamente medicamentos para combater um desafio contínuo. É importante desenvolver medicamentos eficazes e seguros para o tratamento da CoVID-19 e o uso de plantas medicinais, como fonte de fármacos através de seus extratos, substâncias isoladas ou derivados sintéticos podem ter um papel fundamental em terapias contra doenças como a CoVID-19.

Agradecimentos

Ao grupo de trabalho COVID-19 do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS/Farmanguinhos, especialmente ao Dr. Benjamin Gilbert pelas valiosas contribuições.

Referências

1. França TCC, Santos MG, Figueroa-Villar JD. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. **Quim Nova**. 2008; 31(5): 1271-1278. ISSN 1678-7064. [\[Link\]](#).
2. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. **Principles of Medicinal Chemistry**, 4th ed., Williams & Wilkins: Philadelphia.1995; 995p. ISBN-13: 978-0683033236.
3. Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MGA, Siqueira-Batista R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2011; 23(3): 358-369. ISSN 0103-507X. [\[CrossRef\]](#).
4. D'Alessandro S, Scaccabarozzi D, Signorini L, Perego F, Ilboudo DP, Ferrante P et al. The Use of Antimalarial Drugs against Viral Infection. **Microorganisms**. 2020; 8 (1): 85. ISSN 2076-2607. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
5. Bolzani MS, Bolzani VS. Do Peru à Java: A trajetória da quinina ao longo dos séculos. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 30 mai. 2020.
6. Sá IM. A resistência à cloroquina e a busca de antimalariais entre as décadas de 1960 e 1980. **Hist Ciên Saúde Mang**. Rio de Janeiro. 2011; 18 (2): 407-430. ISSN 0104-5970. [\[CrossRef\]](#). Acesso em: 02 dez. 2020.
7. World Health Organization, WHO Publications. **Coronavirus disease 2019 (CoVID-19) Situation Report – 51**. Geneva, March/2020. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 13 jun. 2020.
8. Cao W, Li T. CoVID-19: towards understanding of pathogenesis. **Cell Res**. 2020; 30(5): 367-369. ISSN 1748-7838. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
9. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molec Asp Med**. 2006; 27(1): 1-93. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
10. Pan WH, Xu XY, Shi N, Tsang SW, Zhang HJ. Antimalarial activity of plant metabolites. **Int J Mol Sci**. 2018; 19(5): 1382. ISSN 1422-0067. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
11. Silva O, Barbosa S, Diniz A, Valdeira ML, Gomes E. Plant extracts antiviral activity against herpes simplex virus type 1 and African swine fever virus. **Inter J Pharmacog**. 1997; 35(1): 12–16. [\[CrossRef\]](#).
12. Kerb R, Fux R, Mörike K, Kremsner PG, Gil JP, Gleiter CH et al. Pharmacogenetics of antimalarial drugs: effect on metabolism and transport [Internet]. **Lancet Infect Dis**. 2009; 9(12): 760-74. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#). [cited 2020 Oct 29].
13. Elewa H, Wilby KJ. A Review of Pharmacogenetics of Antimalarials and Associated Clinical Implications [Internet]. Vol. 42, **Europ J Drug Metabol Pharmacok**. Springer-Verlag France. 2017; 42(5): 745-56. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#). [cited 2020 Oct 29].
14. World Health Organization, WHO Publications. **Combination therapies and formulation of antimalarial drug policy**. Genova. Jul. 2003. [\[Link\]](#).
15. Brasil. Ministério da Saúde. **Guia de tratamento da malária no Brasil** [recurso eletrônico] / Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 76 p.: il. Acesso: World Wide Web: ISBN 978-85-334-2754-9. [\[Link\]](#).

16. Koita OA et al. AQ-13, an investigational antimalarial, versus artemether plus lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a randomised, phase 2, non-inferiority clinical trial. **Lancet Infect Dis**. 2017; 17(12): 1266-1275. ISSN 1473-3099. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
17. Alven S, Aderibigbe. Combination therapy strategies for the treatment of malaria **Molecules**. 2019; 24(19): 3601. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
18. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: A systematic review. **BMC Med** [Internet]. 2018; 16(1). [[CrossRef](#)]. [cited 2020 Nov 4].
19. Al-Bari AA. Chloroquine analogues in drug discovery: New directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. **J Antimicrob Chemother** [Internet]. Nov 12 2014; 70(6): 1608-21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. [cited 2020 Nov 4].
20. Braga CBE, Martins AC, Cayotopa ADE, Klein WW, Schlosser AR, Da Silva AF et al. Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in malaria endemic area (Mâncio lima, Acre, Brazil). **Interdiscip Perspect Infect Dis** [Internet]. 2015; ID 346853. [[CrossRef](#)]. [cited 2020 Nov 4].
21. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of CoVID-19. **Viruses**. 2020; 12(14): 372. [[CrossRef](#)].
22. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. CoVID-19 pathophysiology: A review. **Clin Immunol**. 215(2020): 108427. [[CrossRef](#)].
23. Bellavite P, Donzelli A. Hesperdin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. **Antioxidants**. 2020; 9(8): 742. [[CrossRef](#)].
24. Campbell JE, Cohall D. **Pharmacognosy Fundamentals, Applications and Strategies**. Academic Press; 1ª ed. 2017. p.513-525. 738p. ISBN-13:978-0128021040.
25. Geoffrey M Currie. Pharmacology Part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. **J of Nuclear Med Technol**. first published online March 29, 2018. [[Link](#)] [[CrossRef](#)].
26. da Mota LMH et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol**. 2013; 53(2): 158-183. ISSN 0482-5004. [[CrossRef](#)].
27. Brasil, Ministério da Saúde, **Portaria Nº 100**, de 7 de fevereiro de 2013, Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico [[Link](#)].
28. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in Cancer Therapy: A Double-Edged Sword of Autophagy. **Cancer Res**. 2013; 73(1): 3-7. [[CrossRef](#)].
29. Kay R, DuBois RE. Clindamycin/primaquine therapy and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. **South Med J**. 1990. 83(4): 403-404. [[CrossRef](#)].
30. Barber BA, Pegram PS, High KP. Clindamycin/Primaquine as Prophylaxis for *Pneumocystis carinii* Pneumonia. **Clin Infect Dis**. 1996; 23(4): 718-722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. de Negreiros PIR, Siqueira TDA. Ações da assistência de enfermagem ao portador de insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. **Bol Info Unimotrisaúde Socioger**. 2016; 7(3): 58-70. [[Link](#)].
32. Pinheiro MCN, Xavier MB, Cardoso BS, Ferreira MMR, Ishikawa EAI, Silveira FT. Ensaio clínico aberto comparando a mefloquina e o antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose tegumentar americana na Amazônia. **Rev Para Med**. 2002; 16(1): 19-24. [[Link](#)].

33. Wang Y, Wang Y, You F, Xue J. Novel use for old drugs: The emerging role of artemisinin and its derivatives in fibrosis. **Pharmacol Res.** 2020; 157: 104829. [[CrossRef](#)].
34. Cheong DHJ, Tan DWS, Wong FWS, Tran T. Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases. **Pharmacol Res.** 2020; 158: 104901. [[CrossRef](#)].
35. Wolf R, Baroni A, Greco R, Corrado F, Ruocco E, Tufano MA et al. Quinine sulfate and HSV replication: Implications in malaria-endemic areas. **Dermato Online J.** 2003; 9(3): ISSN 1087-2108. [[Link](#)].
36. Li X, Wang Y, Agostinis P et al. Is hydroxychloroquine beneficial for CoVID-19 patients? **Cell Death Dis** 11. 2020; 512. [[CrossRef](#)].
37. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. **Clinic Rev Allerg Immunol.** 2012; 42(2): 145-153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
38. Folha informativa CoVID-19 - **Escritório da OPAS e da OMS no Brasil.** Atualizada em 29 de outubro de 2020. [[Link](#)]. Acesso em: 30 out. 2020.
39. Haq FU et al. *Artemisia annua*: trials are needed for CoVID-19. **Phyto Res.** 2020; 34(10): 1-2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
40. Gendrot M et al. Antimalarial artemisinin-based combination therapies (ACT) and CoVID-19 in Africa: *in vitro* inhibition of SARS-CoV-2 replication by mefloquine-artesunate. **Inter J Infect Dis.** 2020; 99: [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
41. Evaluating the efficacy of artesunate in adults with mild symptoms of CoVID-19, **U.S. Nat Libr Med.** [[Link](#)].
42. Add on to Azythromycine, Phytomedicine and/or Antimalarial Drug vs Hydroxychloroquine in Uncomplicated CoVID-19 Patients (CANCoVID-19). **U.S. Nat Libr Med.** [[Link](#)].
43. CoVID-19 Treatment in South Africa. **U.S. Nat Libr Med.** [[Link](#)].
44. The Efficacy and Safety of Pyramax in Mild to Moderate COVID-19 Patients. **U.S. Nat Libr Med.** [[Link](#)].
45. World Health Organization, **WHO Publications**, Geneva, March/2020. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 13 jun. 2020.
46. Lu J-J, Pan W, Hu Y-J, Wang Y-T. Multi-Target Drugs: The Trend of Drug Research and development. **PLoS ONE.** 2012; 7(6): e40262. [[CrossRef](#)].
47. Uzor PF. Alkaloids from plants with antimalarial activity: a review of recent studies. **BMC Comp Alter Med.** 2020; Article ID 8749083 | 17 pages. [[CrossRef](#)].
48. Cock IE, Selesho MI, van Vuuren SF. A review of the traditional use of southern African medicinal plants for the treatment of malaria. **J Ethnopharmacol.** Dec. 2019; 245: 112176. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
49. Alesaeidi S, Sepide M. A Systematic Review of Anti-malarial Properties, Immunosuppressive Properties, Anti-inflammatory Properties, and Anti-cancer Properties of *Artemisia Annua*. **Electr Phys.** ISSN 2008-5842. Oct. 2016; 8(10): 3150-3155. [[CrossRef](#)].
50. Brahmachari G, Gorai D, Roy R. *Argemone mexicana*: Chemical and pharmacological aspects. **Braz J Pharmacogn.** 2013; 23(3): 559-75. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)].
51. Chang YC, Hsieh PW, Chang FR, Wu RR, Liaw CC, Lee KH, et al. Two new protopines argemexicaines A and B and the anti-HIV alkaloid 6-acetonyldihydrochelerythrine from Formosan *Argemone mexicana*. **PI Med.** 2003; 69(2): 148-52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

52. Botsaris AS. Plants used traditionally to treat malaria in Brazil: the archives of Flora Medicinal. **J Ethnobiol Ethnomed**. 2007; 3: 18. ISSN 1746-4269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
53. Ehimwenma SO, Anirban P. Antiplasmodial, antioxidant and immunomodulatory activities of ethanol extract of *Vernonia amygdalina* del. Leaf in Swiss mice. **Avicenna J Phytomed**. Mar-apr. 2016; 6(2): 236-247. [[PubMed](#)].
54. Asante DB et al. Anti-inflammatory, anti-nociceptive and antipyretic activity of Young and old leaves of *Vernonia amygdalina*. **Biomed Pharmacol**. 2019; 111: 1187-1203. [[CrossRef](#)].
55. Enejoh OS, Ogunyemi IO, Bala MS, Oruene IS, Suleiman MM, FolorunshoAmbali S. Ethnomedical Importance of *Citrus aurantifolia* (Christm) Swingle. **The PharmalInnov J**. 2015; 4(8): 1-6. ISSN 2277-7695. [[Link](#)].
56. Amorim JL et al. Anti-Inflammatory Properties and Chemical Characterization of the Essential Oils of Four Citrus Species. **PLoS ONE** 11(4): e0153643. [[CrossRef](#)].
57. Mesia K, Tona L, Mampunza MM, Ntamabyaliro N, Muanda T, Muyembe T et al. Antimalarial efficacy of a quantified extract of *Nauclea Pobeguini* stem bark in human adult volunteers with diagnose dun complicated *Falciparum malaria*. Part 2: A clinical phase IIB trial. **Planta Med**. 2012; 78(9): 853-60. ISSN 0032-0943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
58. Mbiantcha M, Tsafack EG, Ateufack G, Nana YW, Bomba TFD, Djuichou NSF et al. Analgesic, anti-inflammatory and anti-arthritis properties of aqueous and methanolic stem bark extracts from *Nauclea Pobeguini* (Rubiaceae) in Rats. **J Complement Integr Med**. 2018; 15(4): 2017-0140, ISSN 1553-3840. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
59. Donalisio M et al. *In vitro* anti-Herpes simplex virus activity of crude extract of the roots of *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae). **BMC Compl Alter Med**. 2013; 13: 266. [[Link](#)].
60. Singh AK, Pal A, Dutt HK. Antimalarial efficacy of *Nyctanthes arbor-tristis* and its effect on combination with Artesunate in *Plasmodium berghei* K173 induced mice model. **Int J Res Pharmacol Pharmacother**. 2019; 8(1): 1-9. ISSN 2278-2656. [[Link](#)].
61. Bharshiv CK, Garg SK, Bhatia AK. Immunomodulatory activity of aqueous extract of *Nyctanthes arbor-tristis* flowers with particular reference to splenocytes proliferation and cytokines induction. **Indian J Pharmacol**. 1 Jul. 2016; 48(4): 412-7. [cited 2020 Nov 12]. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
62. Gupta P et al. Antiviral profile of *Nyctanthes arbor-tristis* L. against encephalitis causing viroses. **Indian J Exp Biol**. 2005; 43(12): 1156-60. PMID: 16359127. [[Link](#)] [[PubMed](#)].
63. Gilbert B, Favoreto R. *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). **Rev Fitos**. 2010; 5(3): 4-19. ISSN 1808-9569. [[Link](#)].
64. Gilbert B, Ferreira J, Alves L. **Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Quassia amara L.** 1ª ed. Abifito e FINEP. 2004; 259: 106.
65. Sá MS, Menezes MN, Krettli AU, Ribeiro IM, Tomassini TCB, Ribeiro RS et al. Antimalarial activity of physalins B, D, F, and G. **J Nat Prod**. 2011; 74(10): 2269-72. ISSN 0163-3864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
66. Sharma N, Bano A, Dhaliwal HS, Sharma V. A pharmacological comprehensive review on 'Rassbhary' *Physalis angulata* (L.). **Inter J Pharm Pharmac Sci**. 2015; 7(8): 34-8. ISSN 0975-1491. Available from: [[Link](#)]. [cited 2020 Jun 23].
67. Ayodhyareddy P, Rupa P. Ethno Medicinal, Phyto Chemical and Therapeutic Importance of *Physalis angulata* L.: A Review. **Inter J Sci Res (IJSR)**. 2016; 5(5): 2122-2127. [[Link](#)].

68. Gutierrez MPR, Gonzalez MNA, Hoyo-Vadillo C. Alkaloids from *Piper*: a review of its phytochemistry and pharmacology. **Mini Rev Med Chem**. 2013; 13(2): 163-193. ISSN 1389-5575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
69. Bertol JW et al. Antiviral activity of fractions from leaves of *Piper regnelli* var. *pallenscens*. **Braz J Pharmacog**. Nov./Dec. 2012; 22(6): 1290-1294. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)].
70. Abbas J and Syafruddin. Antiplasmodial evaluation of one compound from *Calophyllum flavoranulum*. **Indones J Chem**. 2014; 14(2): 185-91. ISSN 1411-9420. [[CrossRef](#)].
71. Poonam GD, Manasi SG, Tannaz JB. *Psidium guajava*: A Single Plant for Multiple Health Problems of Rural Indian Population. **Pharmacogn Rev**. Jul-Dec 2017; 11(22): 167-174. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)].
72. Khalil H, Abd El Maksoud AI, Roshdey T, El-Masry S. Guava flavonoid glycosides prevent influenza A virus infection via rescue of P53 activity. **J Med Virol**. 24 Jan. 2019; 91(1): 45-55. Available from: [[Link](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
73. Kasim LS, Olaleye KO, Fagbohun AB, Ibitoye SF, Adejumo OE. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from *Struchium sparganophora* Linn. Ktze Asteraceae. **Adv Biol Chem**. 2014; 04(04): 246-52. ISSN 2162-2191. [[CrossRef](#)].
74. Madureira MC, Martins PA, Gomes M, Paiva J, Cunha AP, Rosário V. Antimalarial activity of medicinal plants used in traditional medicine in S. Tomé and Príncipe islands. **J Ethnopharmacol**. 2002; 81(1): 23-9. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
75. Aderibige AO, Agboola OI, Eduviere AT. Anti-inflammatory and analgesic properties of *Struchium sparganophora* Linn leaves in mice. **Afr J Med Med Sci**. 2015; 44(1): 71-77. [[PubMed](#)].
76. Kamboj A, Saluja A. *Ageratum conyzoides* L.: a review on its phytochemical and pharmacological profile. **Int J Green Pharm**. 2008; 2(2): 59. [[CrossRef](#)].
77. Ogbole et al. *In vitro* antiviral activity of twenty-seven medicinal plant extracts from Southwest Nigeria against three serotypes of echoviruses. **Virol J**. 2018; 15(110): ISSN 1743-422X. [[CrossRef](#)].
78. Oliveira AMGC. **Avaliação de atividade antimalárica e citotóxica de plantas medicinais dos Biomas Caatinga e Amazônico**. 115 f. 2011. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas] - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, 2011. [[Link](#)].
79. Soro TY, Néné-bi AS, Zahoui OS, Yapi HF, Traoré F. Anti-inflammatory activity of the fractions of the aqueous extract of *Ximenia americana* (Linnaeus) (Olacaceae). **Inter J Pharm Rev Res**. 2015; 5(2): 137-142. ISSN 2248-9207. [[Link](#)].
80. Asres K et al. Antiviral Activity Against Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and Type 2 (HIV-2) of Ethnobotanically Selected Ethiopian Medicinal Plants. **Phytother. Res**. 2001; 15: 62-69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
81. Farias ALF, Rodrigues ABL, Martins RL, Rabelo EM, Farias CWF, Almeida SSMS. Chemical characterization, antioxidant, cytotoxic and microbiological activities of the essential oil of leaf of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray (Asteraceae). **Pharmac**. 2019; 12(1): 34. ISSN 1424-8247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
82. Upadhyay SN, Kawlani L. Pharmacological Profile of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray: A Comprehensive Review. **J Drug Res Ayurvedic Sci**. 2017; 2(3): 183-7. [[CrossRef](#)].
83. Almonte-Flores DC, Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso G, Rosales-Castro M. Pharmacological and genotoxic properties of polyphenolic extracts of *Cedrela odorata* L. Juglans regia L. barks in rodents. **BMC Comp Alter Med**. 2015; Article ID187346. [[CrossRef](#)].

84. Khalil H, Abd El Maksoud AI, Roshdey T, El-Masry S. Guava flavonoid glycosides prevent influenza A virus infection via rescue of P53 activity. **J Med Virol.** 24 Jan. 2019; 91(1): 45-55. Available from: [\[Link\]](#). [cited 2020 Jun 23].
85. Adeleye, OO, Ayeni OJ, Ajamu, MA. Traditional and medicinal uses of *Morinda lucida*. **J Med Plan Stud.** 2018; 6(2): 249-254. [\[Link\]](#).
86. Lawal HO, Etatuvie SO, Fawehinmi AB. Ethnomedicinal and Pharmacological properties of *Morinda lucida*. **J Nat Prod.** 2012; 5: 93-99. [\[Link\]](#).
87. Al-Snafi AE. Bioactive components and pharmacological effects of *Canna indica*-An overview. **Inter J Pharmacol Toxicol.** 2015; 5(2): 71-75. ISSN 2249-7668. [\[Link\]](#).
88. Kumbhar ST, Patil SP, Une HD. Phytochemical analysis of *Canna indica* L. roots and rhizomes extract. **Biochem Biophys Reports.** 2018; 16: 50–5. ISSN 2405-5808. [\[CrossRef\]](#).
89. Thepouyporn A et al. Purification and characterization of anti-HIV-1 protein from *Canna indica* L. leaves. **Southeast Asian J Trop Med Public Health.** 2012; 43(5): 1153-1160. [\[PubMed\]](#).
90. Sarje SK et al. A pharmacognostic and pharmacological review on *Canna indica* Linn. **JRPC.** 2019; 9(3): 61-77. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
91. Oliveira FQ, Andrade-Neto V, Krettli AU, Brandão MGL. New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. **J Ethnopharmacol.** 2004; 93(1): 39-42. ISSN 0378-8741. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
92. Lucchetti L, Teixeira DF, Barbi NS, Silva AJR. *Bidens pilosa* (Asteraceae). **Rev Fitos.** 2009; 4(2): 60-70. Disponível em: [\[Link\]](#).
93. Chiang LC, Chang JS, Chen CC, Ng LT, Lin CC. Anti-Herpes Simplex Virus Activity of *Bidens pilosa* and *Houttuynia cordata*. **Am J Chin Med.** 2003; 31(3): 355-62. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
94. Bartolome AP, Villaseñor IM, Yang WC. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): Botanical Properties, Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. **Hindawi Publ Corp.** 2013; 1-51. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
95. Andrade-Neto VF, Brandão MGL, Nogueira F, Rosário VE, Krettli AU. *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke (Rhamnaceae), a medicinal plant used to prevent malaria in the Amazon Region, hampers the development of *Plasmodium bergheis* sporozoites. **Int J Parasitol.** 2008; 38(13): 1505-1511. ISSN 0020-7519. [\[CrossRef\]](#).
96. Peçanha LMT et al. Immunobiologic and Anti-inflammatory Properties of a Bark Extract from *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke. **Biomed Res Int.** 2013; 2013: 451679. ISSN 2314-6141. [\[CrossRef\]](#).
97. Amaral ACF et al. Updated studies on *Ampelozizyphus amazonicus*, a medicinal plant used in the Amazonian Region. **Pharmacog Rev.** 2008; 2(4): 308-316. [\[Link\]](#).
98. Silva LE, Reis RA, Moura EA, Amaral W, Sousa Junior PT. Plantas do Gênero *Xylopi*a: Composição Química e Potencial Farmacológico. **Rev Bras Plan Med.** 2015; 17(4) Supl.1: 814-826. ISSN 1983-084X. [\[CrossRef\]](#).
99. Phytomedicines Versus Hydroxychloroquine as an Add on Therapy to Azythromycin in Asymptomatic CoVID-19 Patients (PHYTCOVID-19). **U.S. Nat Libr Med.** 2020. [\[Link\]](#).
100. Camostat and *Artemisia Annu*a vs Placebo in COVID-19 Outpatients. **U.S. Nat Libr Med.** 2020. [\[Link\]](#).
101. COVID-19: Collecting Measurements of Renin-angiotensin-system Markers, Such as Angiotensin-2 and Angiotensin 1-7 (Tomeka). **U.S. Nat Libr Med.** 2020 [\[Link\]](#).

102. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the Treatment of Myocardial Injury in Patients with corona virus disease 2019 (COVID 91) - An old drug with new life? **JAMA Network Open**. 2020; 3(6): e2013556. [[CrossRef](#)].
103. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA et al. GRECCO-19 Investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. **JAMA Netw Open**. 2020; 3(6): e2013136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
104. Borquaye LS et al. Alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta* as potential inhibitors of SARS-CoV-2 viral proteins: an *in-silico* study. **BioMed Res Inter**. 2020; 2020: Article ID 5324560, 14 pages. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
105. Pandeyaa KB, Ganeshpurkarb A, Mishrac MK. Natural RNA dependent RNA polymerase inhibitors: Molecular docking studies of some biologically active alkaloids of *Argemone mexicana*. **Med Hypot**. 2020; 144: 109905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
106. Gutierrez-Villagomez JM, Campos-García T, Molina-Torres J, Lopez MG, Vazquez-Martínez JC. Alkamides and Piperamides as Potential Antivirals against the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **J Phys Chem Lett**. 2020; 11: 8008-8016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
107. Musfiroh I, Azura AR, Rahayu D. Prediction of Asiatic Acid Derivatives Affinity Against SARS-CoV-2 Main Protease Using Molecular Docking. **Pharmac Sci Res (PSR)**. 7(Special Issue on COVID-19). 2020; 57-64. [[CrossRef](#)].
108. Zhou et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. **Cell Discov**. 2020; 6: 14. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].

Histórico do artigo | **Submissão:** 01/09/2020 | **Aceite:** 08/02/2021 | **Publicação:** 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Bizarri, Rezende, Mattos, Nóbrega et al. Do quinino aos antimaláricos sintéticos: o conhecimento das plantas medicinais como estratégia potencial na terapia da CoVID-19. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 366-384. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1086>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Síndrome do intestino irritável: mebeverina ou óleo de hortelã-pimenta? Uma revisão crítica baseada em evidências

Irritable bowel syndrome: mebeverine or peppermint oil? An evidence-based critical review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1090>

Gonçalves, Camila Cescatto¹; Pessoa, Fabrício Mulinari de Lacerda¹; Mancarz, Grazielle Francine Franco¹; Cavassin, Franceline Bridi^{1*}.

¹Faculdades Pequeno Príncipe (FPP). Avenida Iguaçu, 333, Rebouças, CEP 80230-020, Curitiba, PR, Brasil.

*Correspondência: francelise.cavassin@professor.fpp.edu.br.

Resumo

Este estudo teve por objetivo reunir e analisar evidências científicas sobre a eficácia de duas abordagens terapêuticas disponíveis para alívio dos sintomas em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII), o cloridrato de mebeverina e o óleo de hortelã-pimenta (*Mentha x piperita* L.). Uma revisão crítica sistematizada foi realizada a partir das bases de dados MEDLINE, CENTRAL e LILACS. Onze artigos referentes à ensaios clínicos randomizados abrangeram os critérios de elegibilidade. Os achados sugerem baixa evidência da mebeverina no controle dos sintomas intestinais da desordem, ainda que, apenas um dos estudos preocupou-se em relatar a ocorrência de efeitos adversos. Já o óleo de hortelã-pimenta mostrou-se eficaz e bem tolerado para a redução do quadro. Escalas de qualidade de vida também obtiveram resultados positivos com a fitoterapia. A busca por efeitos adversos durante o tratamento foi abordada em praticamente todos os ensaios. Em suma, as evidências apontam positivamente para o uso do fitoterápico no alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável, todavia a mebeverina permanece comercializada a um custo elevado e carece de estudos que demonstrem sua eficácia. Reforça-se a necessidade de investigações com métodos de qualidade criteriosos capazes de auxiliar boas escolhas terapêuticas na prática clínica.

Palavras-chave: Enteropatia. Fitoterapia. Antiespasmódicos. Alívio dos sintomas.

Abstract

This study aimed to collect and analyze scientific evidence-based on the effectiveness of two therapeutic approaches available for symptom relief in patients with irritable bowel syndrome (IBS), mebeverine hydrochloride and peppermint oil (*Mentha x piperita* L.). A systematic critical review was carried out using the MEDLINE, CENTRAL and LILACS databases. Eleven articles referring to randomized controlled trials

covered the eligibility criteria. The findings suggest low evidence of mebeverine in controlling intestinal symptoms, with attention to the only one study concerned with reporting the occurrence of adverse effects. Peppermint oil, on the other hand, proved to be effective and well tolerated for reducing the condition. Quality of life scales also obtained positive results with phytotherapy. The search for adverse effects during treatment was attend to practically all trials. In summary, the evidence points positively to the use of herbal medicine in the relief of irritable bowel syndrome symptoms, however mebeverine remains commercialized at a high cost and needs studies that demonstrate its effectiveness. It reinforces the need for investigations with reasonable quality methods capable of assisting good therapeutic choices in clinical practice.

Keywords: Enteropathy. Phytotherapy. Antispasmodics. Symptoms relief.

Introdução

A síndrome do intestino irritável (SII) é a mais comum desordem gastrointestinal com prevalência mundial entre 7% a 21%, que pode variar conforme o emprego dos diferentes critérios diagnósticos utilizados e o acesso aos serviços de saúde disponíveis em cada país. Está relacionada à transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade, ao sexo feminino e à idade até cinquenta anos^[1-3]. Atualmente, é classificada como uma doença funcional, com diversos mecanismos e teorias de seu processo patológico, incluindo o envolvimento do sistema imune da mucosa entérica, da microbiota intestinal e da interação encéfalo-intestino, com foco nos níveis sensoriais, motores e neuroendócrinos^[4,5].

O diagnóstico da SII é confirmado através de sua clínica, conforme o critério Roma IV^[6] que abrange dor abdominal recorrente por pelo menos um dia por semana nos últimos três meses em média, associado a dois ou mais dos critérios - melhora ou piora da dor com a defecação, alteração da frequência defecatória e a alteração na forma das fezes^[7]. De acordo com o padrão de evacuação, é possível classificá-la ainda em quatro tipos: predominância diarreica, predominância obstipante, apresentação mista ou forma indeterminada^[8].

Existem diversas opções para o manejo dos sintomas associados à doença referida. Entre elas estão as terapias farmacológicas, incluindo a fitoterapia; mudanças nos hábitos de vida; hipnose; acupuntura e outras linhas alternativas^[9-11]. Quanto ao manejo medicamentoso, os antiespasmódicos são considerados primeira linha de tratamento^[12]. Dentre os vários medicamentos disponíveis inclui-se o cloridrato de mebeverina, um derivado da beta-feniletilamina da reserpina, que apresenta como provável mecanismo de ação o bloqueio dos canais de sódio nas células musculares lisas, com inibição do acúmulo de cálcio intracelular^[13]. No âmbito da saúde coletiva é um medicamento de custo relativamente elevado, onde a caixa com 30 comprimidos de 200 mg na versão genérica pode variar de R\$ 85,37 a R\$ 109,22 e referência (Duspatalin®) de R\$ 131,37 a R\$ 168,07 segundo o preço máximo ao consumidor (PMC). Além disso, esse fármaco não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), imprescindível instrumento de ação do Sistema Único de Saúde (SUS) para a garantia do acesso à população. O uso de fitoterápicos também já está preconizado para o controle da enteropatia em diversas normas de orientação clínica. Um dos principais é o óleo essencial extraído das folhas de *Mentha x piperita* L., pertencente à família Lamiaceae e conhecido popularmente como hortelã-pimenta^[14-16]. É de fácil acesso pela sua disponibilidade no SUS, baixo custo e sua ação terapêutica já comprovada ocorre através do bloqueio de canais dependentes de cálcio, acarretando a diminuição do influxo do íon, o que resulta no relaxamento muscular do trato gastrointestinal^[17].

Diante das possibilidades para o controle dos sintomas, o presente estudo, por meio de uma revisão crítica sistematizada, visou reunir e analisar evidências científicas que reportassem a eficácia de duas terapias indicadas no alívio dos sintomas intestinais em pacientes diagnosticados com SII, o medicamento cloridrato de mebeverina e o fitoterápico óleo de hortelã-pimenta.

Metodologia

Estratégia de busca

Esta revisão seguiu as etapas propostas a partir do documento “Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados”^[18] obtido através do modelo proposto por duas diretrizes internacionais: *The Cochrane Reviewer’s Handbook* e *The Australian National Health and Medical Research Council*. A orientação da pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com o acrônimo PICO (*população, intervenção, controle, desfecho-outcome*). Dessa forma, o “P” corresponde aos pacientes diagnosticados com síndrome do intestino irritável, o “I” se refere ao cloridrato de mebeverina quanto o óleo de hortelã-pimenta, o “C” corresponde ao placebo e, por fim, o “O” à melhora/alívio dos sintomas intestinais da doença.

As bases de dados MEDLINE (PubMed), CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*) e LILACS (Biblioteca Virtual de Saúde) foram consultadas do mês de Julho de 2019 ao início do mês de Outubro de 2020 e os descritores ou *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados na busca foram: a) para mebeverina (Irritable Bowel Syndrome OR Irritable Bowel Syndromes OR Syndrome, Irritable Bowel OR Syndromes, Irritable Bowel OR Colon, Irritable OR Irritable Colon OR Colitis, Mucous OR Colitis, Mucous OR Mucous Colitis OR Mucous Colitis AND 4-(ethyl (4-methoxy-alpha-methylphenethyl) aminobutyl) veratrate OR duspatalin OR spasmotalin OR mebeverine OR mebeverine hydrochloride OR Parasympatholytics OR Antispasmodics OR Spasmolytics); b) para óleo de hortelã-pimenta (Irritable Bowel Syndrome OR Irritable Bowel Syndromes OR Syndrome, Irritable Bowel OR Syndromes, Irritable Bowel OR Colon, Irritable OR Irritable Colon OR Colitis, Mucous OR Colitis, Mucous OR Mucous Colitis OR Mucous Colitis AND peppermint oil OR *Mentha piperita* OR *Mentha x piperita* OR Peppermint).

Elegibilidade e extração de dados

Três autores realizaram, de forma independente, as seguintes etapas: busca por artigos nas bases de dados; identificação de uma listagem contendo títulos e resumos; aplicação dos critérios de elegibilidade e leitura completa dos artigos selecionados. A partir de então, juntos, extraíram as informações usando a ficha de coleta de dados, conforme recomendado pelas diretrizes.

Os critérios de inclusão utilizados foram ensaios clínicos randomizados, contendo participantes diagnosticados com SII, em uso de uma das abordagens terapêuticas por pelo menos duas semanas. Ainda, participantes de ambos os sexos e qualquer faixa etária foram considerados. A multiplicidade de diagnósticos e o uso concomitante de outros tratamentos serviram para exclusão dos ensaios. Pesquisas com metodologia experimental, conteúdo indisponível ou duplicado, também foram recusadas.

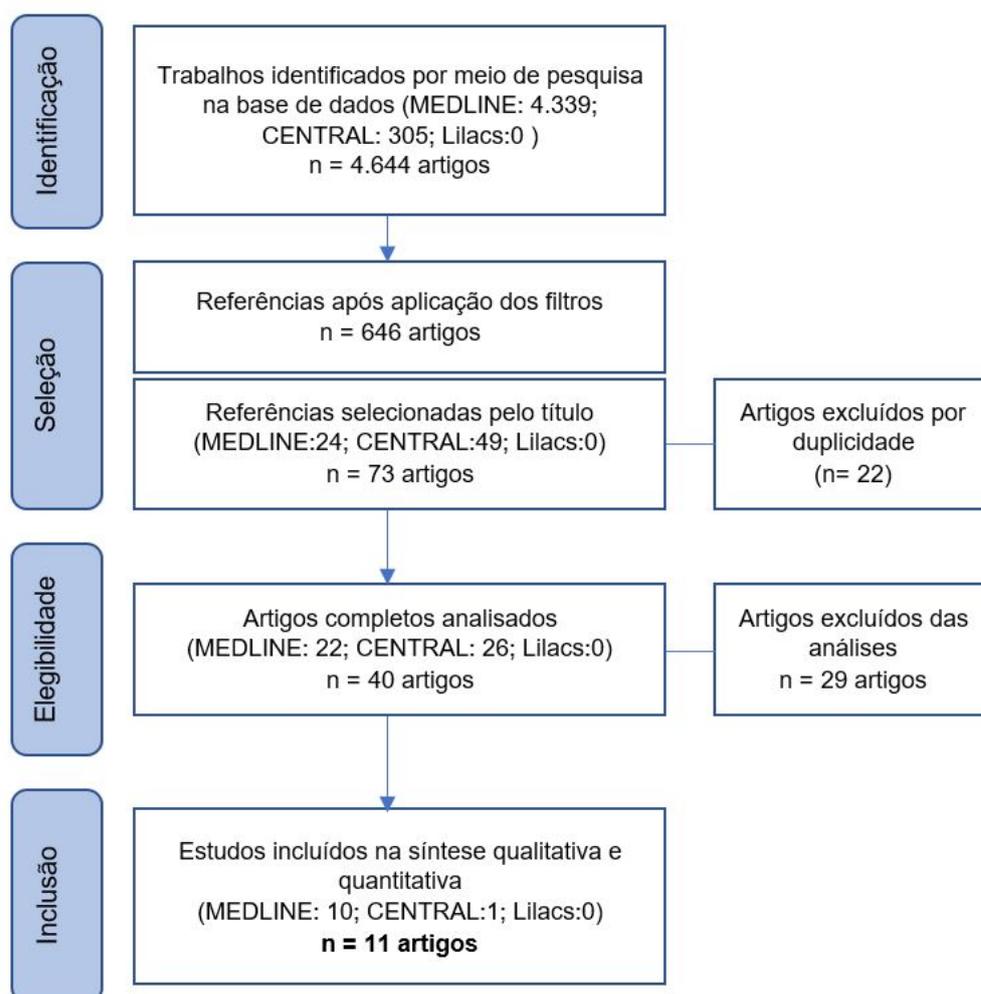
Risco de viés

A qualidade dos artigos foi avaliada através da ferramenta *Suggested risk of bias criteria for Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) reviews*, *Cochrane Group*^[19]. A falta de concordância na etapa final de seleção foi resolvida por um quarto autor revisor, especialista na área, consultado para que se garantisse a confiabilidade dos estudos elegidos.

Resultados e Discussões

As recomendações metodológicas da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foram seguidas, conforme representado na **FIGURA 1**. Pesquisas de interesse relacionadas à mebeverina e ao óleo de hortelã-pimenta, a partir dos descritores, resultaram em 2.798 e 1.842 artigos, respectivamente (MEDLINE: 2.736 e 1.603; CENTRAL: 62 e 239; LILACS: 0 e 0). Após a aplicação dos filtros, exclusão por títulos, resumos fora do tema e as duplicatas, 11 artigos relacionados à mebeverina e 29 ao óleo de hortelã-pimenta foram analisados por completo. Finalmente, ao serem aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados e incluídos para essa revisão crítica quatro estudos da mebeverina e sete do óleo de hortelã-pimenta, totalizando onze artigos.

FIGURA 1: Fluxograma baseado no diagrama PRISMA.



Fonte: autores (2020).

Evidências de melhora dos sintomas intestinais da SII

A **TABELA 1** apresenta, de modo resumido, os dados obtidos a partir da ficha de coleta de dados. O primeiro estudo da mebeverina^[20] analisado foi realizado com 59 participantes. Cada um deles recebeu dois frascos não rotulados de comprimidos. Um dos frascos continha placebo (comprimidos de cor amarela) e outro, mebeverina 50 mg (comprimidos de cor acinzentada). Os participantes foram instruídos a comparar a eficácia dos dois tratamentos, entretanto, não foram informados quais comprimidos continham o princípio ativo em questão. Solicitou-se que cada um iniciasse o tratamento com uma das opções administrando dois comprimidos antes de cada refeição e dois na hora de dormir.

A primeira etapa do estudo durou 14 dias, com uma pausa de quatro, seguida de mais 14 dias utilizando a outra abordagem. Dos 59 participantes, 26 iniciaram pelo placebo e 30 pela mebeverina. O estudo não informou sobre a ordem dos medicamentos fornecidos para os três restantes. Ao final dos 32 dias, foi solicitado que os participantes decidissem entre 4 possibilidades: (1) ambos os tratamentos foram excelentes e não houveram diferenças entre eles; (2) nenhum tratamento foi eficaz e não houve diferença entre eles; (3) os comprimidos amarelos (placebo) foram superiores aos comprimidos acinzentados (mebeverina); (4) os comprimidos acinzentados foram superiores aos amarelos. Vinte registros relataram não haver diferença entre os dois tratamentos, e seus resultados foram descartados da análise final. Os 39 restantes registraram preferência por algum tratamento. Destes, 13 julgaram os comprimidos amarelos superiores, enquanto 26 julgaram superioridade dos comprimidos acinzentados.

O segundo estudo^[21] iniciou com 12 participantes. O experimento foi dividido em quatro períodos de tratamento, cada um com duração de quatro semanas, totalizando 16 semanas. Os participantes utilizaram a mebeverina (100 mg, quatro vezes ao dia) por dois desses períodos, e nos outros dois, o placebo, sendo a sequência desses períodos randomizada. Somando os períodos dos dez participantes que concluíram o estudo, totalizaram 18 para uso da mebeverina e 21 para o placebo

TABELA 1: Principais características dos estudos selecionados para a revisão.

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Terapia e tempo de seguimento	n _t	Terapia dose e via de adm.		Placebo dose e via de adm.		Perfil epidemiológico		Perda de seguimento
				n	Posologia	n	Posologia	Sexo (h/m)	Faixa etária	
Baume P. ^[20]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 32 dias	59	59	VO, 50 mg, dois comp antes de cada refeição e antes de dormir	59	VO, dois comp. antes de cada refeição e antes de dormir	H = 11 M = 48	15 - 77	N = 20 (excluídos do resultado)
Tasman-Jones C. ^[21]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 16 semanas	12	10	VO, comp 100 mg, 4X ao dia	10	VO, 4X ao dia	H = 4 M = 6	35 - 64	N = 2
Kruis W et al. ^[22]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 16 semanas	120	40	VO, comp 100 mg, 4X ao dia	40	VO	H = 57 M = 73	19 - 71	N = 21 (meb = 8; plac = 10)
Everitt H et al. ^[23]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 12 semanas	135	N (meb+ website) = 14; N (meb) = 14;	VO, comp 135 mg, 3X ao dia	N (plac+ website) = 16; N (plac) = 15; N (plac+ website) = 15;	VO	H = 30 M = 105	16 - 60	N = 12

				N (meb+ website+ suporte) = 15		suporte) = 15				
Rees W et al. ^[24]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta 6 semanas	18	16	VO, 0,2 mL, uma a duas caps, 3x ao dia	16	VO, uma a duas caps, 3x ao dia	Não relatado	Não relatado	N = 2
Kline R et al. ^[25]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Colpermin®) 14 dias	50	21	VO, 0,1 mL ou 0,2 mL, 3X ao dia. > 45 kg receberam duas caps 3X ao dia e ≤ 45 kg uma caps.	21	VO	H = 20 M = 30	8 - 17	N = 8
Cappello G et al. ^[26]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Mintoil®) 8 semanas	57	28	VO, caps 225 mg, 2X ao dia	29	VO, 2X ao dia	H = 12 M = 38	20 - 60	N = 6
Merat S et al. ^[27]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Colpermin®) 8 semanas	90	45	VO, caps 187 mg ou 0,2 ml, 3X ao dia, 30 min antes de cada refeição	45	VO, 3X ao dia	H = 15 M = 45	22 - 40	N = 30
Cash B et al. ^[28]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta 4 semanas	35	35	VO, caps 180 mg 3X ao dia	35	VO, 3X ao dia	Não relatado	18 - 60	Não relatado
Cash B et al. ^[29]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta 4 semanas	72	35	VO, caps 180 mg, 3X ao dia, 30 a 90 minutos antes das principais refeições	37	VO, 3X ao dia	H = 18 M = 54	18 - 60	N = 2
Weerts Z et al. ^[30]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Tempocol®) 8 semanas	189	125	VO, caps 182 mg, 3X ao dia, 30 minutos antes das principais refeições	64	VO, 3X ao dia	H = 42 M = 147	18-75	N = 11

Legenda: VO = via oral; H = homem; M = mulher; n_t = número total de participantes; n = número de participantes; ADM = administração; Random = randomizado; Comp = comprimido; Caps = cápsula; Meb = mebeverina; Plac = placebo.

Fonte: autores (2020).

Tal disparidade ocorreu com um participante que abandonou o ensaio ao longo do tratamento e outro que recebeu placebo em um momento em que deveria ter recebido o fármaco. Mesmo assim, os achados de ambos foram adicionados aos resultados. Na avaliação da categoria desordem funcional obteve-se “melhora completa” ou simplesmente “melhora” dos sintomas durante sete períodos da mebeverina, e em nenhum período com o placebo. Na avaliação da dor abdominal, o resultado foi satisfatório durante 15 períodos usando o medicamento, em comparação com sete do placebo. Por fim, no quesito de avaliação geral, observou-se resposta satisfatória durante 15 períodos com mebeverina e sete com placebo.

Na sequência, outro estudo clínico randomizado^[22] comparou três abordagens diferentes: mebeverina, farinha de trigo e placebo. Cento e vinte participantes foram selecionados e divididos, igualmente, nos três grupos. Entretanto, apenas 99 completaram a pesquisa. Pela classificação diagnóstica da SII, o subtipo constipacional foi identificado em 43/120. Já o subtipo diarreico em 22/120 e 55/120 alternavam seus

hábitos intestinais, entre constipacional e diarreico. A intervenção utilizada foi a prescrição de mebeverina via oral (100 mg, quatro vezes ao dia) e farinha de trigo ou placebo (5 g, três vezes ao dia). O seguimento foi de 16 semanas. Em períodos de quatro semanas, requisitou-se aos participantes uma apresentação escrita das queixas, efeitos adversos e dificuldades na adesão. Também foi aconselhado manter os hábitos dietéticos, não tomar nenhum medicamento adicional e se hidratar diariamente. O sucesso da resposta terapêutica, ou seja, o alívio dos sintomas intestinais, na primeira avaliação foi de aproximadamente 40% para a mebeverina, 50% para a farinha de trigo e 40% para o grupo placebo. Importante destacar que os dados numéricos não foram citados no artigo, a análise ficou exposta em tabelas e sua interpretação se deu por parte do leitor. Na semana oito, o sucesso aproximado do tratamento foi de 20% para a mebeverina, 35% para a farinha de trigo e 20% para o grupo placebo. Na terceira avaliação (semana 12) os números foram 12%, 50% e 25% e na última (semana 16), 28%, 13% e 30%, respectivamente. Esses dados não levaram em consideração os participantes que não se adequaram aos hábitos farmacológicos preconizados. Quando ajustados, os números foram: 50% para a mebeverina, 60% para a farinha de trigo e 52% para o grupo placebo (semana 4); 30%, 50% e 32% (semana 8); 28%, 62%, 50% (semana 12) e 30%, 40% e 60% (semana 16). Ao final do estudo, nove participantes do grupo da mebeverina obtiveram melhora do desconforto abdominal, bem como onze do placebo e cinco do grupo da farinha de trigo. Na avaliação da categoria desordem funcional foram cinco do grupo da mebeverina comparado a dez do placebo e oito da farinha de trigo e apenas um participante do grupo da mebeverina relatou melhora da flatulência (três do placebo e quatro da farinha de trigo).

No último estudo incluído nessa revisão referente à mebeverina^[23], os autores forneceram aos seus 135 participantes suporte por meio de um *website* pré-elaborado e outro via contato direto com um especialista. O programa *online* foi considerado como um meio de “autocontrole”, pois auxiliava no manejo de determinadas queixas, recomendava certas condutas e respondia possíveis dúvidas frequentes. Já o contato direto com o profissional foi para oferecer suporte em tempo real por meio de ligação telefônica. Na randomização, 14 participantes receberam mebeverina e suporte de acompanhamento via *website*, 14 apenas mebeverina e 15 receberam mebeverina, suporte por *website* e contato telefônico. Além destes, outros 15 receberam metil-celulose e suporte via *website*, 16 apenas metil-celulose e 15 receberam metil-celulose, apoio via *website* e contato telefônico. Por fim, os 16 participantes restantes receberam placebo e suporte por *website*, 15 apenas placebo e 15 receberam placebo, suporte por *website* e suporte telefônico. Ao final, quando comparadas as três intervenções (mebeverina, placebo e metil-celulosa) a análise concluiu que não foram observadas diferenças significativas tanto em relação ao desfecho primário (escore sintomático), quanto ao secundário (qualidade de vida) entre os indicados às terapias e os que receberam suporte via *website* em 12 semanas. Acredita-se que esta falta de diferença seja resultado do baixo número de participantes do ensaio. A partir disso, os pesquisadores recorreram a um recurso intitulado “*Subjects Global Assessment of relief*” (SGA) para analisar se as medidas de suporte teriam alguma diferença, o qual determinou melhora do escore em 32,4% dos participantes no grupo sem auxílio algum; 45,7% no grupo com suporte via *website* e 63,2% dos que utilizaram suporte via *website* e contato telefônico. Uma diferença significativa foi encontrada no SGA em 12 semanas de seguimento: os participantes do grupo apoiado pelo *website* tiveram melhores pontuações do que o grupo sem apoio, indicando que o acesso ao programa foi fundamental na melhora do alívio geral dos sintomas.

Quanto aos estudos direcionados ao óleo de hortelã-pimenta, o primeiro incorporado avaliou 18 pacientes^[24]. O acompanhamento durou seis semanas. Nesse tempo, os participantes foram instruídos a

ingerir uma ou duas cápsulas, dependendo dos sintomas, três vezes ao dia, contendo 0,2 mL de óleo de hortelã-pimenta ou placebo (com óleo de amendoim). Todos os participantes fizeram uso do fitoterápico e do placebo, alternando as terapias a cada três semanas. Durante esse período, eles foram encorajados a registrar diariamente: a gravidade dos sintomas abdominais graduados de 0 (assintomáticos) até 3 (sintomas severos); a frequência defecatória e os efeitos adversos. Os sintomas gerais foram graduados em uma escala de cinco pontos, o qual variava de +2 (excelente) a -2 (horrível), após cada tratamento. O sucesso do tratamento também foi classificado pela mesma escala, onde variava de +2 (muito melhor) a -2 (muito pior). Nos resultados, a melhora geral dos sintomas com o uso de placebo foi relatada por um participante como “excelente” (+2), um “bom” (+1), cinco “indiferente” (0), oito “ruim” (-1) e dois graduaram como “horrível” (-2) após o período de três semanas de tratamento. Já com o óleo de hortelã-pimenta, dois participantes pontuaram (+2), seis (+1), seis (0), um (-1) e um pontuou (-2).

Outra pesquisa^[25], dessa vez realizada com o público infantil, incluiu 50 crianças com 42 completando o estudo. A perda de seguimento dos oito participantes ocorreu pelos seguintes motivos: desistência devido a longa distância até a clínica (2), necessidade de uso de antibiótico no período do estudo (2) e impossibilidade de deglutição das cápsulas (4). A faixa etária dos mesmos variou entre oito e dez anos de idade. Foram entrevistados todos os participantes e seus responsáveis, com perguntas sobre o histórico dos sintomas gastrointestinais, as intolerâncias alimentares e as queixas associadas. O estudo durou duas semanas e foram analisados: quinze itens da escala de avaliação dos sintomas gastrointestinais (duração e frequência dos sintomas e seu impacto no cotidiano); escala de severidade dos sintomas (varia de 1 a 5, sendo 1 excelente, 2 bom, 3 indiferente, 4 ruim e 5 horrível); escala da alteração dos sintomas (varia de muito melhor com pontuação 1 a muito pior com pontuação 5); e, ainda, questões sobre aspectos que poderiam alterar os resultados do estudo. Um diário continha os registros dos sintomas e quaisquer efeitos adversos notados durante o período de tratamento. Os braços da terapia foram o óleo de hortelã-pimenta (0,2 mL ou 0,1 mL) ou o placebo (contendo óleo de amendoim), três vezes ao dia. Crianças com mais de 45 Kg receberam duas cápsulas de óleo de hortelã-pimenta ou placebo, enquanto as que pesavam entre 30-45 Kg receberam somente uma cápsula. Após duas semanas, aquelas que utilizaram óleo de hortelã-pimenta demonstraram melhora significativa de 76% na escala de severidade dos sintomas. Na escala da alteração dos sintomas 42% se classificaram como “muito melhor”, 29% como “melhor”, e 29% não observaram efeito algum. O grupo placebo, neste mesmo período, apresentou mudança na escala de severidade dos sintomas para 19% dos participantes. Na escala de alteração dos sintomas, 10% se classificaram como “melhor”, 19% como “pior”, 10% como “muito pior” e 28% não observaram nenhum efeito. Em relação à escala de avaliação dos sintomas gastrointestinais (distensão abdominal, eructação, flatulência e pirose) não foi observado diferença entre os grupos.

Em 2007, nova pesquisa^[26] com 57 participantes mostrou evidências de melhora no escore total dos sintomas para 75% dos que receberam óleo de hortelã-pimenta e para 38% do grupo placebo. A avaliação dos sintomas foi graduada por pontos. Quanto menor a pontuação, maior o alívio percebido. Dos selecionados para receber a fitoterapia, a pontuação regrediu de, aproximadamente, 2,3 pontos no início do tratamento para 1,6 na oitava semana. Já no grupo placebo pouca alteração pôde ser observada. Houve um decréscimo na pontuação inicial de 2,4 para 2,2 na oitava semana. Nesse estudo, diversos sintomas foram considerados: dor abdominal, diarreia, distensão e inchaço, constipação, urgência, eliminação de gases ou muco, sensação de evacuação incompleta e dor ao evacuar.

Seguindo as análises dos artigos com hortelã-pimenta, o quarto estudo^[27] chegou ao final com apenas 60 participantes, dos 90 recrutados inicialmente. Os resultados mostraram que, ao final de oito semanas, 42% dos participantes que receberam óleo de hortelã-pimenta (187 mg ou 0,2 mL, três vezes ao dia) afirmaram estar sem dor ou desconforto abdominal; 42% relataram sintomas ocasionais; 15% deles classificaram os sintomas como persistentes e nenhum relatou quadro severo. No grupo placebo, ao final das mesmas oito semanas, os números foram 22%, 26%, 52% e 0, respectivamente. Os pesquisadores, através da escala visual analógica, constataram que a qualidade de vida dos participantes que utilizaram o fitoterápico foi significativamente maior quando comparada com o placebo. Em outra escala utilizada, a SF-36, também ficou demonstrada a superioridade do fitoterápico no quesito qualidade de vida. Nela, a disparidade ficou ainda mais evidente nas categorias de dor corporal, saúde geral, funcionamento social e limitações por problemas emocionais.

Finalmente, os dois estudos^[28-29] publicados pelos mesmos autores, ambos no ano de 2016, apresentaram resultados promissores. O primeiro, que envolveu 35 participantes (17 diagnosticados com o subtipo misto da SII e os remanescentes com o diarreico), afirma que 63% reclamavam dos sintomas em uma frequência diária. Os participantes foram recomendados, de forma aleatória, a receber ou óleo de hortelã-pimenta (2 cápsulas de 90 mg cada) ou placebo, três vezes ao dia, ao longo de quatro semanas. Ao final, aplicou-se um questionário com sete perguntas objetivando avaliar o grau de satisfação quanto ao alívio dos sintomas. A redução do quadro clínico geral foi avaliada em 10,3% para o grupo placebo e 19,6% para o grupo do fitoterápico, em 24 horas. Especificamente quanto à dor ou ao desconforto, no primeiro dia de terapia, o placebo mostrou melhora de 9% e o óleo de hortelã-pimenta 21%. Com o passar dos dias, as câimbras e dores abdominais melhoraram para 85,3% dos randomizados; hábitos intestinais para 82,3%; qualidade de vida para 88,3% e sintomas gerais para 88,3% dos que receberam a fitoterapia. Ainda, ficou determinado que mais de 90% dos participantes recomendariam a medicação e continuariam com o tratamento.

No segundo estudo^[29], foram randomizados 72 participantes em grupos placebo e óleo de hortelã-pimenta. A terapia incluía a ingestão de duas cápsulas de 180 mg do fitoterápico ou placebo, três vezes ao dia, por quatro semanas, de 30 a 90 minutos antes das principais refeições. Exigiu-se dos participantes a continuidade da mesma dieta e o estilo de vida. Ao fim de duas semanas, os participantes deveriam construir um diário sobre os seus sintomas de SII e seus hábitos intestinais. Em apenas 24 horas, o quadro clínico já mostrava redução dos sintomas, apontando 19,6% de satisfação com uso do óleo de hortelã-pimenta e 10,3% com placebo; na dor abdominal pontuou 21% comparado a 9% e na urgência defecatória 25,2% e 5,7%, respectivamente. Após as quatro semanas do ensaio, foi observado uma redução de 40% no escore de sintomas no grupo do fitoterápico em contraste com 24,3% do placebo. Ademais, as queixas que obtiveram melhoras significativas nesse período foram a dor ou desconforto abdominal (41,8% *versus* 22,1%), o inchaço ou distensão (31,3% *versus* 19,8%), a dor ao evacuar (53,5% *versus* 28,1%) e a urgência defecatória (42% *versus* 26%). No quadro geral de redução dos sintomas graves e insuportáveis, ao final, uma pontuação de 66,8% foi atribuída ao óleo de hortelã-pimenta e 34,9% ao placebo.

Em 2020, um estudo^[30] selecionou os 189 participantes que apresentavam os piores escores de dor abdominal. Destes, 11 tiveram perda de seguimento devido efeitos adversos, falta de resposta terapêutica e razões pessoais. Os participantes selecionados foram randomizados para utilizar três terapias diferentes: 182 mg de óleo de hortelã-pimenta de liberação em intestino delgado, 182 mg de óleo de hortelã-pimenta de liberação ileocolônica e placebo. Solicitou-se que as terapias fossem utilizadas três vezes ao dia, por oito semanas, 30 minutos antes das principais refeições. Ao final do estudo, os desfechos primários

demonstraram-se sem diferença estatisticamente significativa quanto à dor abdominal entre os tratamentos (46,8% para OH de liberação no intestino delgado; 41,3% para OH de liberação ileocolônica e 34,4% para placebo) ou aos sintomas gerais (9,7% para OH de liberação no intestino delgado; 1,6% para OH de liberação ileocolônica e 4,7% para placebo). Porém, na avaliação dos sintomas secundários, o óleo de hortelã-pimenta de liberação no intestino delgado se mostrou superior ao placebo em relação à dor ($p=0,016$), desconforto ($p=0,020$) e gravidade de SII ($p=0,020$) a partir de 4 semanas de uso. A forma de liberação em jejuno-fleo mostrou alívio mais significativo dos sintomas após 8 semanas de uso. Do total de participantes, 38,7% apresentaram um grau pelo menos moderado de alívio (5 pontos) no escore de sintomas, comparando-se aos 20,3% do placebo. Eventos adversos, embora leves, foram mais comuns em ambos os grupos de óleo de hortelã-pimenta ($p<0,005$) quando comparados ao placebo.

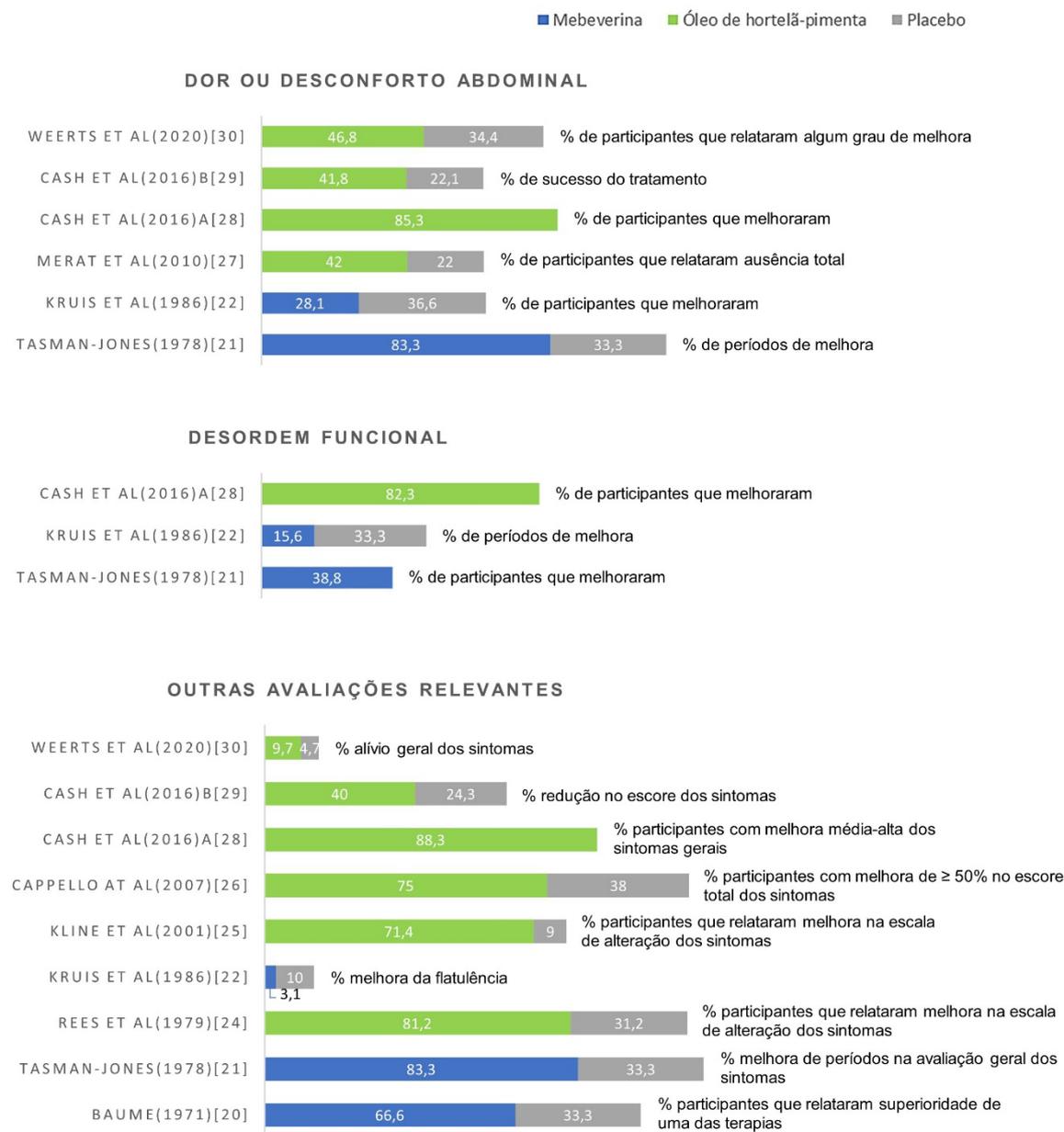
A **FIGURA 2** reúne os estudos que apresentaram seus resultados no formato “porcentagem de melhora”, independente das categorias e escalas utilizadas, para uma visão global dos achados. Pela variabilidade de padronização das escalas abordadas em cada um dos estudos, foram agrupados aqueles que relacionaram em formato de porcentagem (%) as categorias que obtiveram melhora do quadro clínico. Apesar de relevante, um dos estudos^[26] não foi incluído por conter a escala de redução dos sintomas formatada em pontos.

Efeitos adversos relacionados às terapias

O diagrama de Venn (**FIGURA 3**) ilustra os efeitos adversos específicos e comuns aos três grupos de tratamento relatados pelos participantes. De todos os estudos relacionados à mebeverina, apenas um^[22] preocupou-se em relatar a ocorrência de implicações como náusea, dor abdominal, xerostomia, mal estado geral e constipação. Apesar disso, os autores consideraram como sendo clinicamente não relevante no decorrer do tratamento. Em outro artigo^[21] é citado que, uma das duas perdas de seguimento foi devido ao falecimento súbito por ruptura de aorta abdominal, fator esse considerado extrínseco à pesquisa.

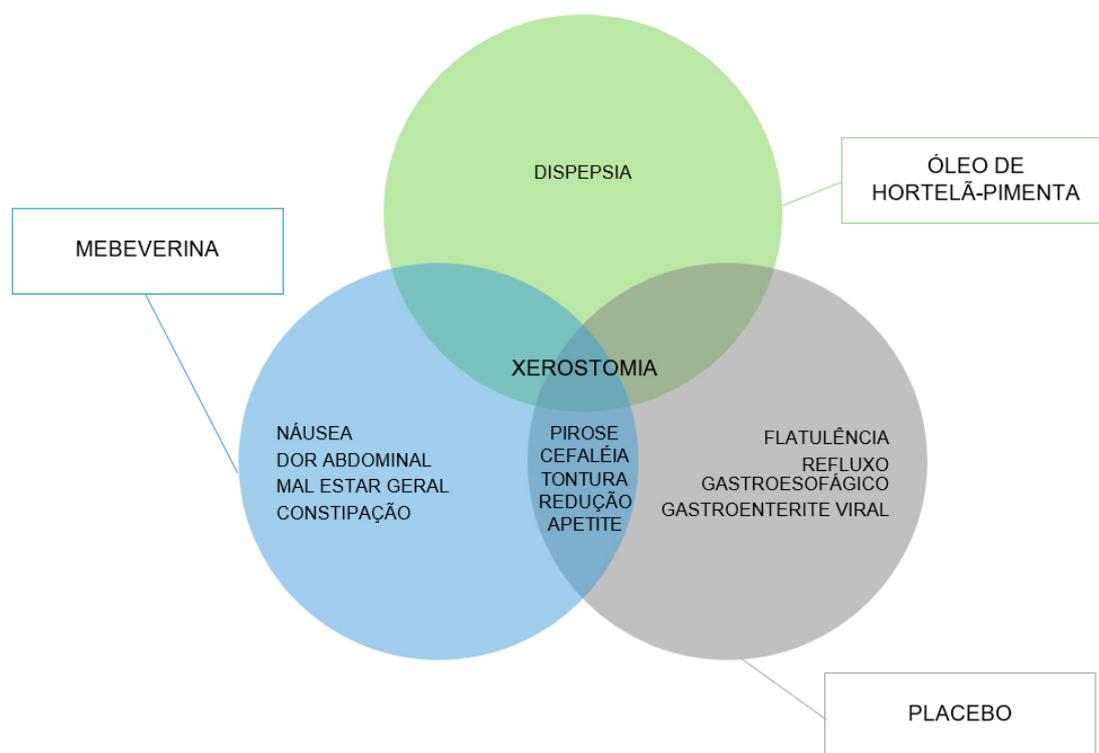
Já os ensaios clínicos envolvendo o óleo de hortelã-pimenta, conseguiram evidenciar mais amplamente a incidência de efeitos indesejáveis. Em um dos estudos^[29] ao ser avaliado o aparecimento de complicações dentre o fitoterápico e o placebo despontaram como resultado dispepsia, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico e gastroenterite. A dispepsia foi o único efeito adverso considerado como “gravidade moderada” e atribuída ao fitoterápico; os demais foram considerados “leves” e todos do grupo placebo. Em outro^[27], 33 participantes de ambos os grupos reportaram um ou mais efeitos adversos. Dentre os mencionados estavam pirose, cefaleia, tontura e outros inespecíficos (xerostomia e redução do apetite). Apesar disso, enfatizou-se que tais eventos foram considerados suaves, transitórios e bem tolerados. Em outras duas pesquisas^[24-26], o total de três participantes do grupo do óleo de hortelã-pimenta desistiram dos estudos devido a intensa pirose.

FIGURA 2: Porcentagem de melhora dos sintomas intestinais da Síndrome do Intestino Irritável citados nos ensaios clínicos incluídos na revisão.



Fonte: autores (2020).

FIGURA 3: Efeitos adversos específicos e comuns aos três grupos de tratamentos relatados pelos participantes.



Fonte: autores (2020).

A partir da criteriosa sistematização e obtenção dos dados, evidenciou-se a superioridade da terapia com óleo de hortelã-pimenta no alívio do quadro clínico intestinal quando comparado com o placebo. O fitoterápico mostrou promover uma diminuição evidente do escore geral dos sintomas e ainda mínimos efeitos adversos aos participantes. Por outro lado, o cloridrato de mebeverina apresentou escassas evidências com resultados insuficientes para se definir uma indicação para seu uso. Vale lembrar que essa revisão buscou analisar a eficácia das intervenções e, para garantir a qualidade dos resultados, apenas ensaios clínicos randomizados controlados foram selecionados.

Como a dor e o desconforto abdominal são dois dos principais sintomas da SII, é de suma importância que se gradue a eficácia das terapias quanto à essas queixas. Retomando os dados publicados por Merat^[27] e Cash et al.^[28] ficam evidentes os benefícios da fitoterapia. A maior parte dos pacientes randomizados reportaram alívio do quadro clínico e um número significativo relatou redução da frequência após o tratamento. Em publicação recente, uma revisão sistemática que comparou a melhora dos sintomas globais da SII em tratamento com óleo de hortelã-pimenta e placebo alegou uma melhora significativa da dor abdominal e dos sintomas globais da síndrome, além do favorável índice terapêutico propiciado pelo óleo^[31]. Todavia, ainda é encontrado em *guidelines* internacionais, como nas Diretrizes da Sociedade de Gastroenterologia Britânica^[32] que estudos clínicos disponíveis realizados com óleo de hortelã-pimenta são compostos por um baixo número de participantes e resultados contraditórios. Dessa forma, justificam que o uso da fitoterapia não é recomendado enquanto não forem confeccionadas pesquisas em larga escala. Convém apontar, nesse caso, que tal diretriz foi elaborada e publicada no ano 2000 sem incluir, portanto, estudos recentes que apresentam determinadas contribuições que poderiam alterar a recomendação do óleo de hortelã-pimenta.

Em relação à diarreia, constipação ou alteração entre eles, Cash et al.^[28] apontaram uma regularização dos hábitos para 82,3% daqueles tratados com óleo de hortelã-pimenta. Em contrapartida, o estudo de Kruis^[22], na avaliação do mesmo quadro, forneceu baixas evidências da eficácia da mebeverina: apenas 15,6% dos medicados perceberam tal alívio. Esses números foram inferiores, inclusive, aos do grupo do placebo (33,3% dos participantes que receberam o controle relataram algum benefício). E quando a avaliação se expande para a melhora dos sintomas gerais, de forma unânime o óleo de hortelã-pimenta obteve resultados satisfatórios. Tanto no artigo de Rees et al.^[24], quanto no de Kline^[25], no de Capello^[26] e no de Cash et al.^[29] o fitoterápico foi superior aos números do placebo. Destaca-se que este último considerou melhora quando houve redução maior ou igual a 50% no escores de sintomas. Cada estudo citado teve frequência de melhora de 71,4%; 75%; 50%; e 88,3%, respectivamente. Para os elaboradores da Diretriz da Associação Canadense de Prática Clínica em Gastroenterologia para o tratamento da SII, publicada em 2019^[33], a identificação desses efeitos benéficos passou a ser considerados e tais estudos corroboraram na recomendação de terapias alternativas, incluindo o óleo de hortelã-pimenta, que foi incorporado no documento.

Em 1971, Baume^[20] conseguiu demonstrar que a mebeverina poderia sim ser satisfatória para o quadro clínico geral de pacientes com SII. Porém, para isso, foram excluídos dos resultados 20 dos 59 participantes do estudo que não perceberam mudanças com o início do tratamento, sendo mantidos apenas os resultados positivos para uso do medicamento. Vantagens da mebeverina também foram expostas em uma meta-análise^[34] com base em quatro estudos clínicos previamente publicados. Dentre eles incluem-se o de Tasman-Jones^[21] e o de Kruis^[22] abordados nessa revisão. No primeiro, avaliou-se a "quantidade de períodos de melhora" (quatro períodos de tratamento). O segundo avaliou o "número total de participantes que melhorou com cada abordagem". Pelo motivo de *períodos* ser uma unidade diferente de *quantidade de participantes*, questiona-se a metodologia empregada para confecção da meta-análise e, portanto, aqui destaca-se esse viés metodológico.

Em publicações que compararam a mebeverina com outros medicamentos, resultados variados sobre seu efeito puderam ser encontrados. Em um deles o cloridrato de alosetrona foi, de forma significativa, melhor para os participantes do estudo. Esse antagonista dos receptores 5-HT₃ da serotonina superou a mebeverina na redução da urgência defecatória, dor ou desconforto abdominal, na redução da frequência defecatória e na melhora da consistência fecal^[35]. Outro estudo encontrou resultados satisfatórios para a mebeverina, afirmando que o tratamento tornou a consistência das fezes melhor após a medicação e se igualou ao brometo de pinavério quanto à frequência defecatória e o quadro clínico geral^[35]. Já o ensaio de Everitt^[23] contrapõe tais achados benéficos, pois não encontrou efeitos significativos dessa abordagem perante o quadro generalizado da doença e menciona dados publicados anteriormente para corroborar e adicionar evidência para tal afirmação. Além disso, a mesma diretriz canadense que incluiu o óleo de hortelã-pimenta em sua última atualização^[33] sustenta que a mebeverina não apresenta efeito terapêutico estatisticamente significativo nos sintomas da SII.

Durante a elaboração dessa revisão, os autores depararam-se com o impasse em encontrar artigos de qualidade estatística e metodológica e, por isso, um especialista foi requisitado para garantir a coerência dos achados científicos. A execução da meta-análise não foi possível pela inconsistência de escalas de avaliação e da heterogeneidade dos sintomas, avaliados pelas diferentes intervenções expostas nos estudos. Mesmo assim, todos concordaram que os resultados foram suficientes para fornecer informações passíveis de se realizar uma revisão crítica sobre a eficácia de cada opção terapêutica elencada. Um viés importante de ser levantado foi a variação dos critérios diagnósticos utilizados nos referidos estudos. A falta

de coerência entre eles em publicações de grande relevância, porém antigas, que datam da década de 70 e 80, dificultou tal abordagem. Um dos critérios existentes é o de Manning, datado de 1978. Nele, encontra-se relatado a prevalência de 15 sintomas em SII, dentre eles, os sintomas chave como distensão abdominal visível, dores aliviadas pela defecação, fezes mais soltas e em maior frequência no início da dor, passagem retal de muco e sensação de evacuação incompleta^[37].

Em 1984, outro estudo identificou três sintomas fundamentais para o diagnóstico da síndrome: dor, inchaço e alteração da função intestinal. Além disso, o mesmo enfatizou a cronicidade e contribuiu com os *red flags*, ou seja, sinais que devem alertar o médico quanto a presença de doenças orgânicas^[38]. Por fim, a partir de 1992 surgiram os critérios Roma I, que após sucessivas atualizações evoluiu para Roma IV^[6] (critérios utilizados atualmente), com duas principais mudanças no diagnóstico de SII. A primeira, em relação ao desconforto abdominal, o qual foi substituído por dor abdominal, devido ao conceito ambíguo da palavra “desconforto” e interpretações variáveis, como inchaço, flatulência e sensação de evacuação incompleta. A segunda, conforme a frequência dos sintomas. Atualmente considera-se a patologia quando há dor abdominal recorrente por, pelo menos, um dia por semana nos últimos três meses em média, associado a dois ou mais dos critérios: melhora ou piora da dor com a defecação, alteração da frequência defecatória e a alteração na forma das fezes^[6,7].

Há de se destacar também que a randomização pode não ter sido rigorosamente adequada em todos os estudos, pois em vários deles^[20,21,24] foram fornecidos as terapias e seus placebos em momentos distintos. O número de participantes merece ser questionado para todos os ensaios clínicos, considerando ainda as taxas de desistência. Em pesquisa citada anteriormente^[35], os autores argumentaram que as avaliações dos testes controlados comparando placebo com mebeverina foram difíceis de se graduar. Reconheceram ainda a falta de padronização das análises e consideraram a maioria das amostras como pequena, o que tornou ser um fator limitante do estudo.

Para que novas publicações sobre o tema tenham qualidade, Capello^[26] já havia expressado, em 2007, sobre a necessidade de uma randomização mais longa, ressaltando que sua prova terapêutica havia durado apenas quatro semanas. Everitt^[23] defendeu ainda a necessidade de maiores ensaios clínicos que poderiam ter determinado dados mais concisos sobre a mebeverina. Kruis^[22] em 1986, propagou a elaboração de estudos mais complexos, com seletividade específica para tipos de participantes. Todos eles defendem a necessidade de investigações estruturadas, com métodos bem delineados e capazes de fornecer boas evidências para a prática clínica.

Por fim, é necessário ainda discutir que os óleos essenciais são uma mistura complexa de várias substâncias (terpenos e fenilpropanoides) em diferentes concentrações. O óleo de hortelã-pimenta apresenta como constituintes majoritários o mentol (30 a 55%) e a mentona (14 a 32%). A composição qualitativa e quantitativa desses monoterpenos está relacionada à qualidade e ao valor comercial do óleo essencial^[39]. As Farmacopeias de muitos países trazem monografias para a hortelã-pimenta e seu óleo volátil. No caso da Farmacopeia Brasileira V, a mesma preconiza um teor mínimo de 35% de mentol no óleo volátil extraído das partes áreas secas^[40]. Nos estudos citados, pouca informação sobre doseamento ou procedência do OH são descritos. Para Cash et al.^[28,29], as especificações para a formulação ativa incluíram níveis de OH (90 mg) e L-mentol livre (41,5 mg) por cápsula. Informaram ainda que uma dose padrão de duas cápsulas continham aproximadamente 83 mg de L-mentol, projetado para ser liberado ao longo de 4h após dissolução no estômago. Kline^[25] e Merat^[27] citam a marca *Colpermin*[®] (Tillotts Pharma,

Ziefen, Suíça) contendo 187 mg ou 0,2 mL de óleo de hortelã-pimenta em cápsula de gelatina dura, dependente do pH, com revestimento entérico, que resiste à desintegração e liberação até passar pelo estômago; Capello^[26] cita *Mintoi*[®] (Cadigroup, Roma, Itália) com cada cápsula contendo 225 mg de OH e 45 mg de *Natrasorb* (um amido específico que absorve óleos em pó sólido); Rees et al.^[24] descreve o preparo de 0,2 mL de OH em cápsulas de gelatina, que foram revestidas com uma solução de acetato de celulose para evitar a desintegração no estômago e Weerts et al.^[30] cita *Tempoco*[®] (WillPharma S.A.) contendo 182 mg de óleo de hortelã-pimenta em cápsula.

Além disso, a composição de um óleo essencial pode ter variações significativas, uma vez que é afetada pelas diferentes origens geográficas, diferentes composições de solo, condições climáticas, variações genéticas populacionais, estágio do ciclo vegetativo e o próprio processo de obtenção do óleo essencial^[41,42]. Diversos estudos na literatura relatam variações na composição química do óleo de hortelã-pimenta^[39,43-45], indicando que é fortemente influenciada por fatores ambientais. Portanto, destaca-se que essa alteração na composição do óleo essencial pode ser um dos fatores que tenha contribuído para os resultados negativos (ou não significativos) encontrados em três dos estudos aqui descritos.

Conclusão

Essa revisão crítica identificou onze estudos clínicos randomizados, contendo grupo controle e tempo de seguimento de, no mínimo, duas semanas, com o intuito de reunir evidências sobre a eficácia de duas terapias atualmente consideradas para o alívio dos sintomas intestinais em pacientes diagnosticados com SII. Dos sete artigos direcionados para o fitoterápico, quatro foram os que corroboraram para que o óleo de hortelã-pimenta se mostrasse superior ao placebo na melhora dos sintomas gerais da SII. Em contrapartida, o cloridrato de mebeverina mesmo apresentando efeitos positivos em alguns dos ensaios, no geral obteve resultados semelhantes aos do placebo. No entanto, acredita-se que, embora os efeitos da mebeverina na melhora clínica e no alívio da dor abdominal não tenham mostrado evidências significativas, permanece a critério médico sua escolha até que mais pesquisas estejam disponíveis para se aumentar a confiabilidade das análises. Sendo a SII uma doença bastante prevalente, com quadro clínico prolongado e redução significativa da qualidade de vida dos indivíduos acometidos o que dificulta suas rotinas diárias, reforça-se que novas investigações incluindo padronizações, critérios diagnósticos assertivos, menor quantidade de vieses e maior número de participantes são fundamentais para avigorar as evidências e auxiliar os clínicos nas escolhas de boas abordagens terapêuticas para o tratamento da desordem em questão.

Referências

1. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. **Clin Epidemiol.** 2014; 6: 71-80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
2. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: na update for health-care practitioners. **J Gastroenterol Hepatol.** 2010; 25(4): 691-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
3. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol.** 2015; 21(40): 11353-61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

4. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. **Lancet Gastroenterol Hepatol**. 2016; 1(2):133-46. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
5. Quigley EMM, Craig OF. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management. **Turk J Gastroenterol**. 2012 Aug; 23(4): 313-22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
6. Schunulson MJ, Drossman DA. Whats is new in Rome IV. **J Neurogastroenterol Motil**. 2017; 23(2):151-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
7. Aziz I, Tornblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the change in IBS criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. **Am J Gastroenterol**. 2018 Jul; 113(7): 1017-25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
8. Defrees DN, Bailey J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. **Prim Care**. 2017 Dec; 44(4):655-671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
9. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. **World J Gastroenterol**. 2014 Jul 21; 20(27): 8796-8806. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
10. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA et al. Irritable bowel syndrome. **Nat Rev Dis Primers**. 2016; 2(16014). [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
11. Manheimer E, Cheng K, Wieland S, Min LS, Shen X, Berman BM et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. **Cochr Datab Syst Rev**. 2012; 16(5). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
12. Marques AM. **Síndrome do intestino irritável fisiopatologia e abordagem terapêutica**. Porto. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2012. [[Link](#)].
13. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol**. 2014; 20(20): 6031-6043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
14. Gomes JC. Análise da eficácia do óleo de hortelã pimenta (*Mentha piperita* L.) na síndrome do intestino irritável: revisão baseada em evidência. **Rev Bras Med Fam Comun**. 2013; 8(27): 121-6. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
15. Brasil. Ministério da Saúde e Anvisa. **Monografia da espécie *Mentha x piperita* L (Hortelã Pimenta)**. Brasília, DF, 2015. [[Link](#)].
16. Alankar S. A review on peppermint oil. **Asian J Pharmac Clin Res**. 2009; 2(2): 27-33. [[Link](#)].
17. Shams R, Oldfield EC, Copare J, Johnson DA. Peppermint oil: clinical uses in the treatment of gastrointestinal diseases. **JSM Gastroenterol Hepatol**. 2015; 3(1): 1036. [[Link](#)].
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. 2012. [[Link](#)].
19. Cochrane effective practice and organization of care (EPOC). **EPOC Resources for review authors**. 2017. [[Link](#)].
20. Baume P. Mebeverine, an effective agent in the irritable colon syndrome. **N Z J Med**. 1972 Feb; 2(1): 34-6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
21. Tasman-Jones C. Mebeverine in patients with the irritable colon syndrome: double blind study. **N Z Med J**. 1973 Apr; 77(491): 232-5. [[PubMed](#)].

22. Kruis W, Weinzierl M, Schussler P, Holl J. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with irritable bowel syndrome. **Digestion**. 1986; 34(3): 196-201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
23. Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A, Tapp L, Coleman N, Yardley L et al. Management of irritable bowel syndrome in primary care: the results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website. **Gastroenterol**. 2013; 13(68). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
24. Rees WDW, Evans BK, Rhodes J. Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. **Brit Med J**. 1979 Oct 6; 2(6194): 835-836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
25. Kline RM, Kline JJ, Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *Jan*. 01 2001; 138(1): 125-128. **J Ped**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
26. Capello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double-blind placebo-controlled randomized trial. **Digest Liver Dis**. 2007 Jun; 39(6): 530-6. [[CrossRef](#)].
27. Merat S, Khalili S, Ghorbani A, Ansari R, Mostajabi P, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. **Dig Dis Sci**. 2010 May; 55(5): 1385-90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. **Digest Dis Sci**. 2016 Feb; 61(2): 560-71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
29. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. Patient satisfaction with IBS symptom relief using a novel peppermint oil delivery system in a randomized clinical trial and in the general population. **Inter J Digest Dis**. 2016; 2(2): 27. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
30. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witterman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRB et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized Double-blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterol**. 2020; 158(1): 123-136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. Alammari N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. **BMC Comp Alter Med**. 2019 Jan; 19(1): 21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
32. Jones J, Boorman J, Cann P, Forbes A, Gomborone J, Heaton K et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. **Gut**. 2000; 47(2). [[Link](#)].
33. Moayyedi P, Andrews CN, Macqueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L et al. Canadian Association of gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). **J Can Assoc Gastroenterol**. 2019 Apr; 2(1): 6-29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
34. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. **Alim Pharmacol Therap**. 2008; 15(3). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
35. Jones RH, Holtmann G, Rodrigo L, Ehsanullah RS, Crompton PM, Jacques L et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. **Alim Pharmacol Therap**. 1999 Nov; 13(11): 1419-27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
36. Lu C-L, Chen C-C, Chang F-Y, Chang S-S, Kang L-J, Lu R-H et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. **J Gastroenterol Hepatol**. 2001; 15(8): 925-30. [[Link](#)].

37. Dogan UB, Unal S. Kruis scoring system and Manning's criteria in diagnosis of irritable bowel syndrome: is it better to use combined? **Acta Gastroenterol Bel.** 1996 Oct-Dec; 59(4): 225-8. [[PubMed](#)].
38. Dang J, Ardila-Hani A, Amichai MM, Chua K, Pimentel M. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III. **Neurogastroenterol Motil.** 2012 Sep; 24(9): 853-e397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
39. Costa AG, Chagas JH, Pinto JEBP, Bertolucci SKV. Crescimento vegetativo e produção de óleo essencial de hortelã-pimenta cultivada sob malhas. **Pesq Agropec Bras.** 2012; 47(4): 534-540. [[Link](#)].
40. Heinzmann BM, Spitzer V, Simões CMO. Óleos voláteis. In: Simões CMO et al. (org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 180-181.
41. Henriques AT, Simões-pires CA, Konrath EL, Apel MA. Óleos essenciais: importância e perspectivas futuras. **Química de produtos Naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia.** 4ª ed. Itajaí: Univali, 2014; p. 253-297.
42. Khorshidian N, Youssefi M, Khanniri E, Mortazavian AM. Potential application of essential oils as antimicrobial preservatives in cheese. **Innov Food Sci Emerg Technol.** 2018; 45: 62-72. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
43. Marotti M, Piccaglia R, Giovanelli E, Deans SG, Eaglesham E. Effects of planting time and mineral fertilization on peppermint (*mentha x piperita* L.) essential oil composition and its biological activity. **Flavour Fragr J.** 1994; 9(3): 125-129. [[CrossRef](#)][[Link](#)].
44. Maffei M, Canova D, Berteza CM, Scannerini S. UV-A effects on photomorphogenesis and essential oil composition in *Mentha piperita*. **J Essen Oil Res.** 2000; 12(5): 523-529. [[Link](#)].
45. Schmidt E, Bail S, Buchbauer G, Stoilova I, Atanasova T, Stoyanova A et al. Chemical Composition, Olfactory Evaluation and Antioxidant Effects of Essential Oil from *Mentha x piperita*. **Nat Prod Comun.** 2009; 4(8): 1107-1112. [[Link](#)].

Histórico do artigo | **Submissão:** 04/09/2020 | **Aceite:** 02/10/2020 | **Publicação:** 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Gonçalves CC, Pessoa FML, Mancarz GFF, Cavassin FB. Síndrome do intestino irritável: mebeverina ou óleo de hortelã-pimenta? Uma revisão crítica baseada em evidências. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 376-393. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1090>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

Therapeutic properties and structural characterization of steroidal saponins: a review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1101>

Pereira, Gabriela Moysés^{1*}; Cruz, Maria de Fátima Simão Jucá¹.

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Centro de Ciências da Saúde, Cidade Universitária, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: gabrielamoyses@ufrj.br.

Abstract

Medicinal plants are sources of bioactive substances that can act to maintain human health. Among the compounds widely distributed in medicinal plants, there are steroidal saponins, an important class of secondary metabolites that are characterized as the active principle of these natural products. The structure of steroidal saponins is composed of a steroidal aglycone covalently linked to portions of carbohydrates and due to the complexity of its structure, the structural characterization processes are laborious. Steroidal saponins have been investigated over the years, due to their potent therapeutic properties such as antimicrobial, anti-inflammatory and cytotoxic. In this work were summarized the studies found in the scientific literature in the last two decades, about the investigation of the therapeutic properties and structural characterization of the steroidal saponins. Furthermore, recent studies have suggested that some saponins like candidates for the treatment of patients with Coronavirus disease (COVID-19). Studies on steroidal saponins are of great importance, as they can be potent therapeutic agents.

Keywords: Steroidal saponins. Active principles. Structural characterization. Therapeutic properties.

Introduction

Saponins are a group of bioactive glycosides, widely distributed in the plants. They can be classified into two groups based on the nature of their aglycone skeleton: steroidal saponins which are present mainly in the monocotyledonous angiosperms and triterpenoid saponins which occur mainly in the dicotyledonous angiosperms [1].

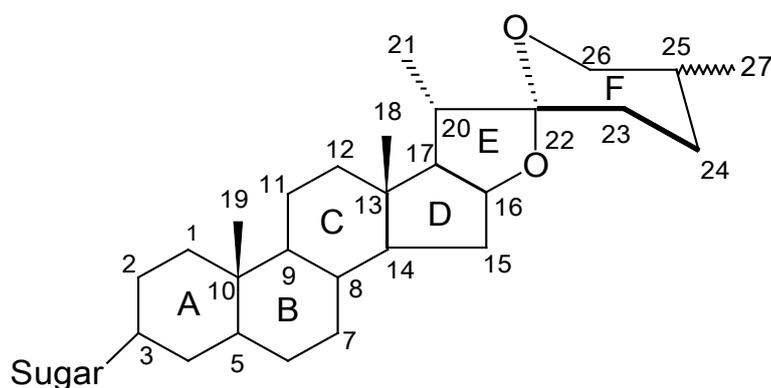
Steroidal saponins are a group of natural compounds that consist of a steroidal aglycone, designated sapogenin, covalently linked to sugar moieties [1]. Because of its amphipathic nature, these substances have the capacity to form a foam when in contact with water and they possess pharmacological and medicinal properties [2], such as antifungal, anti-inflammatory, anticancer and antiulcerogenic activities [1]. There are distributed in various plant species and are found in abundance in the families Agavaceae, Alliaceae, Asparagaceae, Dioscoreaceae, Liliaceae, Melanthiaceae, Solanaceae, Trilliaceae and Zygophillaceae. Many industrial and commercial applications are reports to saponins, they are found in beverages, cosmetics and pharmaceutical products. Furthermore, they are used as raw materials for the production of steroid

hormones, as food additives and due its therapeutic properties, have been investigated over the years, toward the development of new natural medicines^[2].

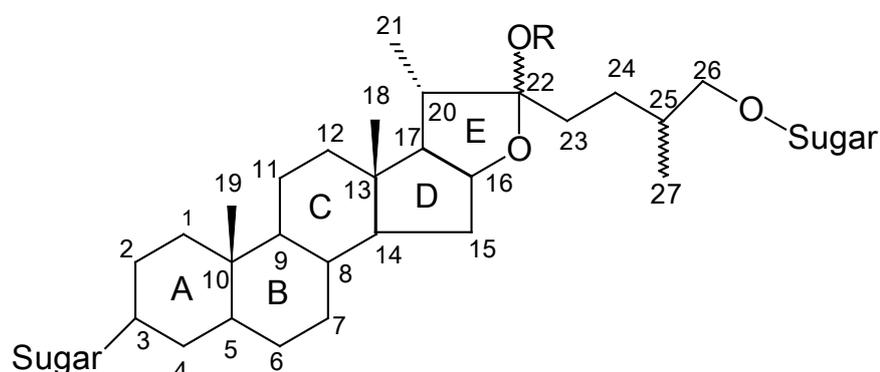
Steroidal saponins possess 27 carbon atoms in the aglycone and can be divided into spirostane and furostane based on the nature of their aglycone skeleton. The type spirostane possess a skeleton hexacycle ABCDEF-ring system and sugar moieties commonly linked at C-3. Already, the furostane type presents a pentacyclic ABCDE-ring system with the sixth open F ring and sugar moieties commonly linked at C-3 and C-26 (**FIGURE 1**)^[1,3].

FIGURE 1: Aglycone moiety of saponins: (A) Steroidal spirostane (B) Steroidal furostane. R =H or CH₃. The image was adapted of reference ^[1].

(A)



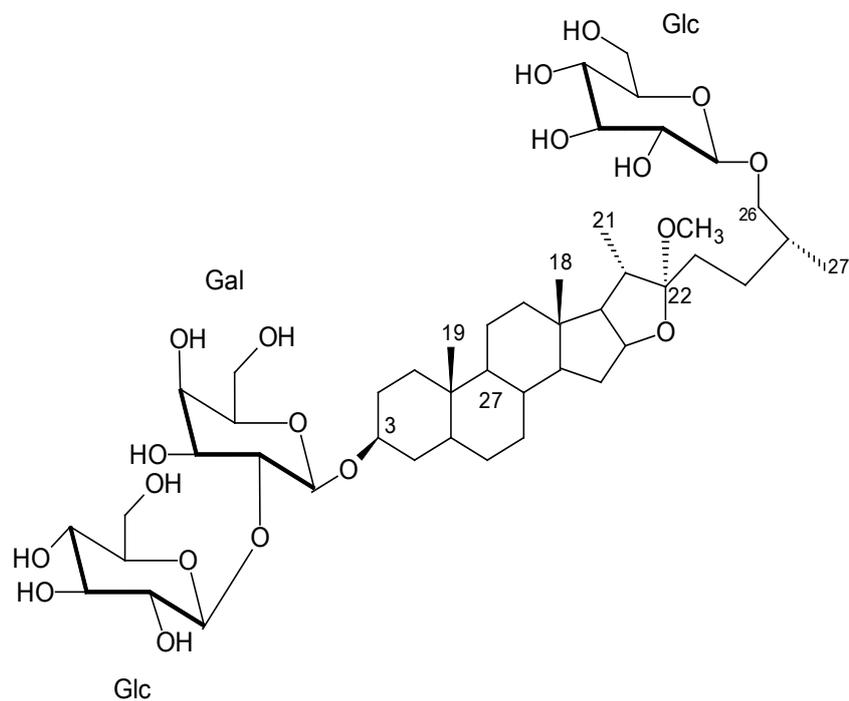
(B)



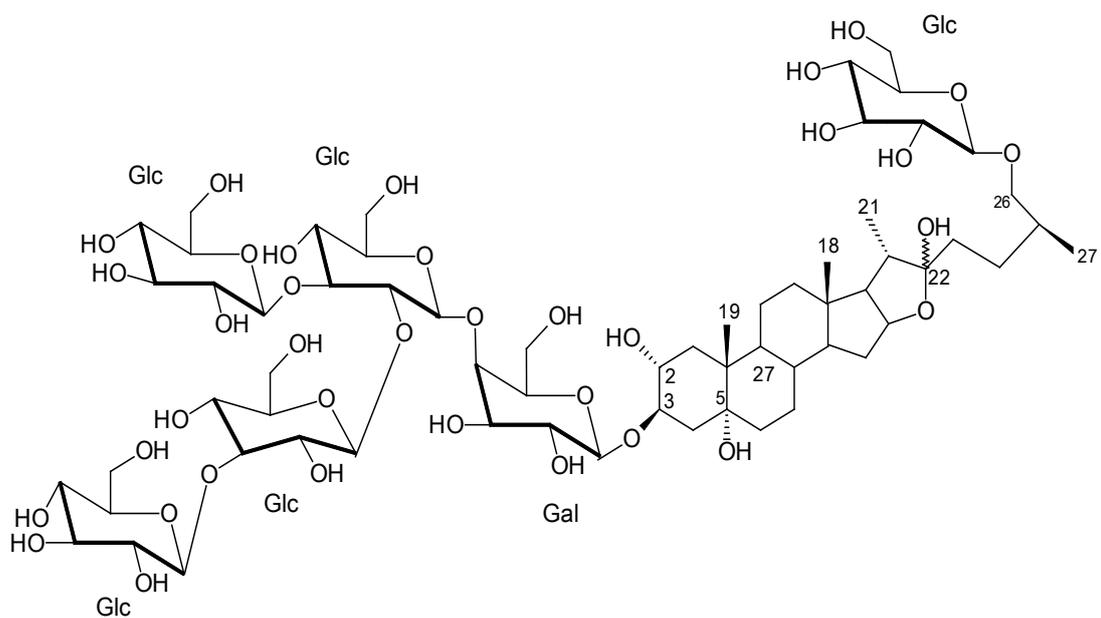
Steroidal saponins can also have functional groups in the aglycone ^[4] where the most common are -OH and -OCH₃. Furthermore, can also contain insaturations in ring. The sugars usually found are glucose, galactose, arabinose, xylose and rhamnose^[5]. According to the literature, the furostane steroidal saponin isolated from *Yucca gloriosa* L. rhizomes (Agavaceae) showed the functional group OCH₃ linked at C-22 and sugar moieties of galactose and glucose (**FIGURE 2A**)^[6]. Already, the furostane steroidal saponin from *Allium sativum* L. var. *Voghiera* (Alliaceae) showed the group OH linked at C-5 and at C-22^[7] (**FIGURE 2B**). It's also reported that the spirostane steroidal saponin from *Asparagus filicinus* (Asparagaceae) presented the group OH linked at C-17 and showed moieties of the glucose, arabinose and xylose^[8] (**FIGURE 2C**) and the spirostane steroidal saponin from *Smilacina japonica* (Liliaceae) showed a insaturation on C-ring, the functional group OH linked at the C-17 and C-24 and presented the sugars galactose, glucose and xylose^[9] (**FIGURE 2D**). This large structural diversity is responsible for the various biologic activities of saponins and because they are complex substances become labor intensive the processes of structural characterization.

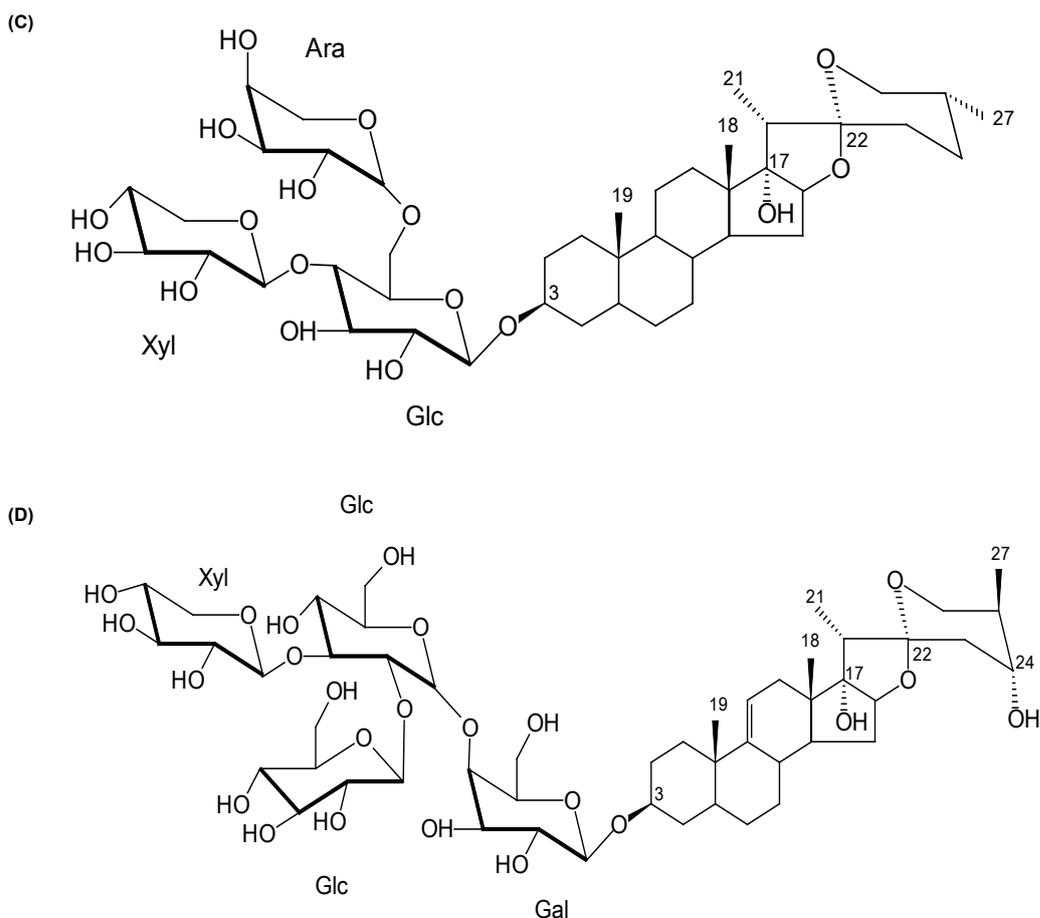
FIGURE 2: Examples of saponins. (A) Furostane steroidal saponin from *Yucca gloriosa* L. rhizomes^[6]. (B) Furostane steroidal saponin from *Allium sativum* L. var. *Voghiera*^[7]. (C) Spirostane steroidal saponin from *Asparagus filicinus*^[8] (D) Spirostane steroidal saponin from *Smilacina japonica*^[9].

(A)



(B)





Material and Methods

In this review are summarized the studies found in the scientific literature about structural characterization and main biological activities reported for steroidal saponins in the last two decades. Thus, this review has been prepared by collecting information about biosynthesis, techniques of structural elucidation and therapeutic properties of steroidal saponins. The main scientific bases used for the development of this work were Science Direct, Capes periodicals portal and Google academic.

Results and Discussion

The search in Science Direct, Capes periodicals portal and Google academic using the terms “steroidal saponins” resulted in 11,922; 5,514 and 34,900 articles respectively. This large amount of articles show that research on steroidal saponins is of great relevance arousing the interest primarily of researchers in the field of chemistry and health.

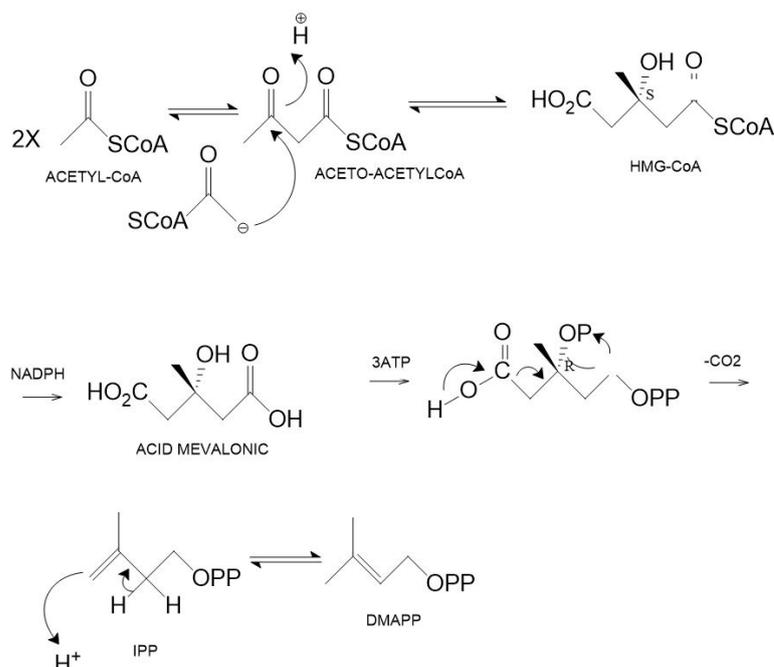
The following topics will address the two biosynthetic pathways described in the literature (**FIGURE 3** and **FIGURE 4**), the techniques by structural characterization and main signals attributed at ^1H and ^{13}C NMR (**FIGURE 6**). Finally, will be discussed the therapeutic properties of the steroidal saponins that was summarized in the **TABLE 1**.

Biosynthesis

Steroidal saponins are derived of the C₅ isoprene units, dimethylallyl diphosphate (DMAPP) and isopentenyl diphosphate (IPP) and is described that such isoprene units can be formed by two biosynthetic pathways, the mevalonate pathway and an alternative pathway known as deoxyxylulose phosphate^[10].

In the mevalonate pathway occurs the formation of the mevalonic acid as precursor of the reaction. Initially, two molecules of acetyl-coenzyme A are connected for Claisen condensation to give acetoacetyl-CoA. Subsequently, another molecule of acetyl coenzyme A is incorporated via a stereospecific aldol addition giving the ester β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Subsequently occurs a hydrolysis and enzymatic reduction giving the mevalonic acid. Then, the mevalonic acid is transformed in the isoprene unit isopentenyl diphosphate (IPP), through the successive phosphorylation of the hydroxyl groups, followed by decarboxylation and elimination of a group pyrophosphate. Subsequently, an isomerase removes a proton at C-2 of IPP giving the dimethylallyl diphosphate (DMAPP) (FIGURE 3)^[10].

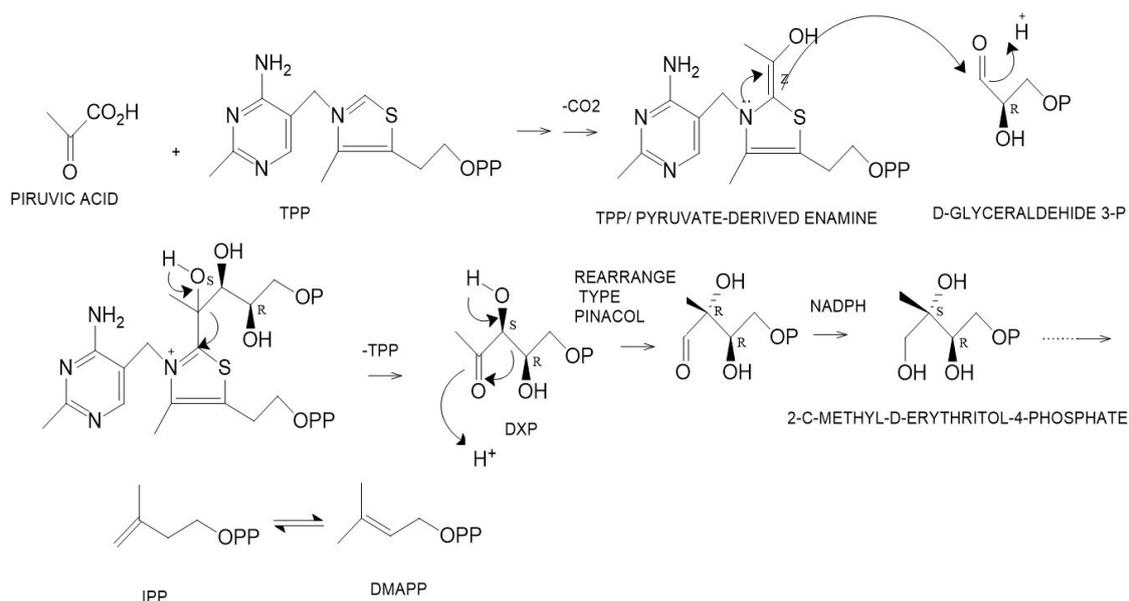
FIGURE 3: Mevalonate biosynthetic pathway^[10]. β-hydroxy-β-methylglutaryl CoA (HMG-CoA); isopentenyl diphosphate (IPP); dimethylallyl diphosphate (DMAPP).



Deoxyxylulose phosphate pathway was posteriorly discovered and probably is more widely utilized in nature than is the mevalonate pathway. The compound 1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate is the precursor of the reaction and is formed from two products of glycolysis, pyruvic acid and D-glyceraldehyde 3-phosphate.

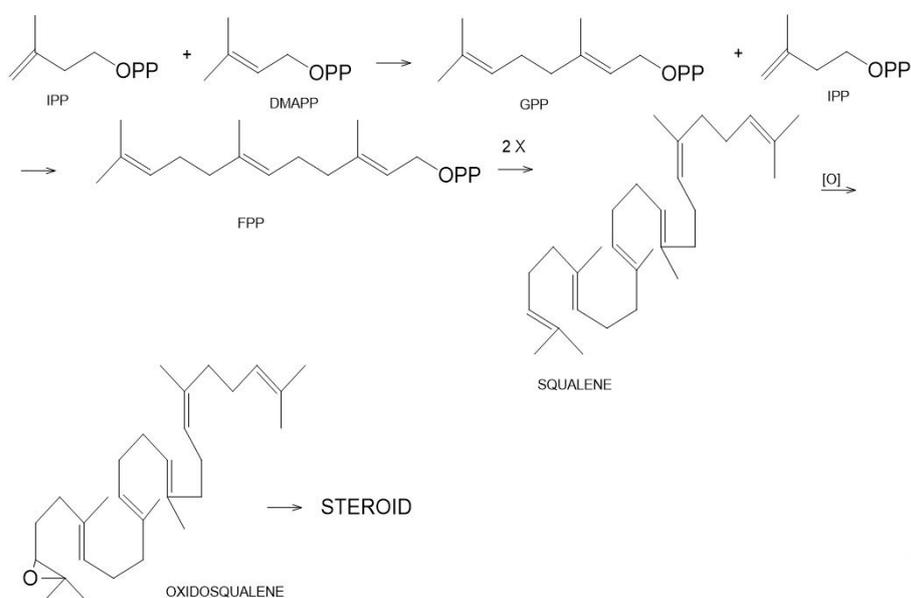
In this biosynthetic pathway, initially the pyruvic acid reacts with the thiamine diphosphate (TPP) that mediates the decarboxylation of pyruvate producing an acetaldehyde equivalent bound in the form of an enamine. This, reacts as a nucleophile, in an addition reaction with the D-glyceraldehyde 3-phosphate. Subsequent release from the TPP carrier generates 1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate (DXP), that through of a rearrangement type pinacol-pinacolone, followed by reduction, the DXP is converted to 2-methyl-D-erythritol-4-phosphate, resulting in the isoprene unit isopentenyl pyrophosphate (IPP) in a sequence that not fully elucidated yet (FIGURE 4)^[10].

FIGURE 4: Deoxyxylulose phosphate biosynthetic pathway^[10]. Thiamine diphosphate (TPP); 1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate (DXP); Isopentenyl pyrophosphate (IPP); Dimethylallyl diphosphate (DMAPP).



Saponins have as precursor the oxidosqualene, that is formed from the isoprene units IPP and DMAPP. Initially a unit C5 of the IPP is condensed with a unit C5 of DMAPP resulting in the molecule C10 of the geranyl diphosphate (GPP). This is linked with a unit of IPP resulting in a unit C15 of farnesyl diphosphate (FPP). The union of two molecules of FPP originates the squalene, that by action of squalene monooxygenase form oxidosqualene. In sequently, occur a series of reactions of the cyclization, rearrangement, migration of hydride, methyl, formation of carbocation, forming a great diversity of steroid skeletons^[2] (FIGURE 5)^[10]. It is reported that oxidosqualene cyclization can proceed via the “chair-chair-chair” or via the ‘chair-boat-chair’ conformation. Triterpenes saponins originate from the ‘chair-chair-chair’ conformation, while steroids saponins arise from the ‘chair-boat-chair conformation^[11].

FIGURE 5: The cyclization of oxidosqualene to the various steroids skeletons^[10]. Isopentenyl diphosphate (IPP); Dimethylallyl diphosphate (DMAPP); Geranyl diphosphate (GPP); Farnesil diphosphate (FPP).



Spirostane saponins are formed by enzymatic hydrolysis of furostane saponins, such hydrolysis occurs by action of the enzyme β -glucosidase, that is an enzyme specific to cleave the glucose unit linked to C-26 allowing that the oxygen to be free and make an intramolecular bond with the carbon in C-22, leading to the closure of the F ring, but this mechanism isn't fully elucidated^[12].

The biogenetic relationship between the furostane and spirostane derivatives also is still contestable^[3]. It's reported that furostanolic saponins to be usually contained in fresh plants and it are gradually converted into spirostanol saponins during the drying process. Moreover, there are reports that usually furostane saponins showed low toxicity, while spirostanes are highly toxic^[3].

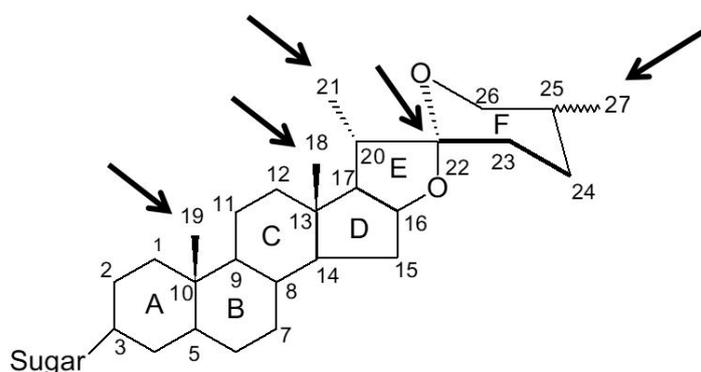
Structural characterization

Steroidal saponins are complex substances, so the structural characterization process takes a lot of work, requiring to comparisons with the literature data and a big numbers techniques, being the most common: the indispensable ¹D and ²D Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Mass Spectrometry to determine mass molecular, acid hydrolysis and chromatographic techniques for identification the sugars.

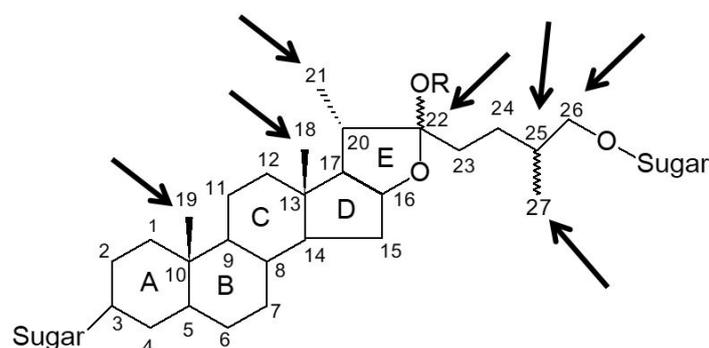
In the ¹H NMR spectrum of steroidal saponins, extensive interproton couplings are observed and, consequently, only a few signals can be attributed. Some examples are the singlets of the angular methyl groups (H3-18, H3-19) and doublets for the methyl groups (H3-21, H3-27)^[1] (FIGURE 6).

FIGURE 6: Main groups of aglycone identified by NMR.: (A) Methyl groups (CH₃-18, CH₃-19, CH₃-21) and spirostane carbon (C-22) by Steroidal spirostane (B) Methyl groups (CH₃-18, CH₃-19, CH₃-21, CH₃-27), furostane carbon (C-22), methyl group (CH-25) and methylene group (CH₂-26) by Steroidal furostane. The image was adapted of reference^[1].

(A)



(B)



A steroidal saponin from *Dioscorea althaeoides* R. Knuth showed the typical signals for singlets of H3-18 at δ 0.83 ppm; H3-19 at δ 1.02 ppm and doublets H3-21 at δ 1.15 ppm and H3-27 at δ 0.7 ppm^[14]. In ¹³C NMR spectrum of steroidal saponin the methyl groups of the steroid (CH₃-18, CH₃-19 and CH₃-21) have positions and stereochemistry defined of biosynthetic origin and their signals can be observed in the ¹³C NMR spectrum in the region of δ 16.0-16.8; δ 12.2-19.0 and δ 14.3-16.8 ppm, respectively, what can vary according to the nature of the saponin to be furostane or spirostane and also with the fact of the present unsaturation or functional groups in the aglycone^[14-17]. The signal of spirostane carbon (C-22) (**FIGURE 6**) is observed generally in the region at the δ 109.0-110.0 ppm. The spirostane saponin from *Dioscorea althaeoides* R. Knuth showed the C₂₂ at δ 109.2 ppm^[13] and the spirostane saponin from *Smilax officinalis* (Liliaceae) showed the C₂₂ at δ 110.0 ppm^[14]. The furostane carbon (**FIGURE 6**) commonly it is observed at the δ 112-112.5 ppm. Five furostanes saponin from *Dioscorea althaeoides* R. Knuth showed the C₂₂ at δ 111.8 (two saponins), δ 111.9 (one saponin) and δ 112 ppm (two saponin)^[7].

According to the literature, through the difference of the chemical shift between the diastereotopic hydrogens H26a and H26b, it is possible to identify the configuration at the C-25. The stereochemistry is defined S if δ a,b \geq 0.57 ppm and defined R if δ a,b \leq 0.48 ppm^[6,18]. Furostane steroidal saponin from *Yucca gloriosa* L. rhizomes showed C-25 configuration was deduced to be R based on the difference of chemical shifts (**FIGURE 2A**)^[6].

The complete assignments of the overall structure of the aglycone skeleton are achieved by a combination of ¹H, ¹³C, DEPT and ²D NMR methods, such HSQC, ¹H-¹H COSY and HMBC experiments.

In aglycone steroidal saponin from *Smilacina japonica* (**FIGURE 2D**) were found HMBC correlations for methyls hydrogens for H₃-18, H₃-19, H₃-21 and H₃-27. The H₃-18 showed correlations with C-12 (δ C 41.1), C-13 (δ C 38.3), C-14 (δ C 53.2) and C-17 (δ C 61.3). H₃-19 with C-1 (δ C 35.1), C-5 (δ C 42.5), C-9 (δ C 146.8), C-10 (δ C 37.7). H₃-21 with δ C C-17, C-20 (δ C 42.1), C-22 (δ C 108.9) and spirostane H₃-27 with C-24 (δ C 25.4), C-25 (δ C 26.4), C-26 (δ C 64.3)^[9]. In addition, were found HMBC correlations of the olefinic hydrogen H-11 with C-10, C-12, C-13 and C-14^[9].

Some aglycones also have a hydroxyl group at C-17 (**FIGURE 2C; 2D**). The presence the OH at C-17 in the saponin from *Asparagus filicinus* (**FIGURE 2C**) was also supported by the HMBC correlations between OH-17 (δ H 5.06) and the C-13 (δ C 45.4); C-16 (δ C 90.0); C-17 (δ C 90.0) and C-20 (δ C 44.8)^[9].

Acid hydrolysis is generally used to identify the sugars portion. The literature commonly reports acid hydrolysis or HCl^[9-13] or H₂SO₄^[8-16].

The acid hydrolysis with HCl 2M of the sugars of the saponin from *Smilacina japonica* (**FIGURE 2D**) generated glucose, galactose and xylose, which were identified by thin layer chromatography^[9]. The anomeric carbons were determined by the analysis of the 1D and 2D NMR spectra showed xylose anomeric (δ H 4.49; δ C 103.3); galactose anomeric (δ H 4.20; δ C 101.1) and two glucose anomeric [(δ H 4.71; δ C 102.4), (δ H 4.41; δ C 103.3)]^[9]. To determine the sequence of the oligosaccharide chain and the correlation between sugars and aglycone are use analysis of the ²D NMR spectra.

Therapeutic properties

Steroidal saponins are bioactive compounds and over the years has been reported many studies about their biological properties, where is widely described the antifungal, antibacterial, anti-inflammatory, cytotoxicity and gastroprotective activities^[19-44]. Others therapeutic properties, such as, antianoxia, anti-hyperlipidemia, anti-thrombotic, molluscicidal, anthelmintic and anti-tumor also are related^[43-50]. **TABLE 1** shows a summary of the main biological activities.

Antifungal activity

The antifungal activity is very reported in the Alliaceae^[7,19,20] and Dioscoreaceae^[21,22] families. The aginoside, a spirostane steroidal saponin from *Allium nigrum* L. was evaluated against phytopathogens showed a significant antifungal activity^[20]. Furostane and spirostane steroidal saponins from *Persian leek* were evaluated against various fungal pathogens (*Penicillium italicum*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma harzianum* and *Botrytis cinerea*) and Persicosides A and B, two spirostane steroidal saponins showed the highest activity on the tested fungi than the other tested saponins based on furostanol^[20]. A spirostane saponins from *Dioscorea villosa* (dioscoreae) presented antifungal activity against *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida tropicalis*^[21]. These results show the relationship of the spirostane skeleton on the activity, indicating that a spirostane aglycon is a structural feature increasing the antifungal activity of saponin compounds^[20].

Antibacterial activity

Antibacterial activity is also reported for spirostane saponins. Seven spirostanol saponins from *P. polyphylla* var. *yunnanensis* showed significant antimicrobial activity against *P. acnes*^[23]. One spirostanol saponin from *Cordyline fruticosa* (L.) A. Chev. also showed a moderate antibacterial activity against the Gram-positive *Enterococcus faecalis*^[24]. The authors point out that saponins deserve more attention as antibacterials, since this property is often assumed as less important over the antifungal activity. They believe that saponins might represent new and effective antibacterial agents^[24].

Anti-inflammatory activity

Saponins with anti-inflammatory activity are reported in various families of plants, such as Liliaceae, Asparagaceae, Alliaceae, Agavaceae, Orchidaceae and others^[25-30]. Steroidal saponins from *Smilax china* (Liliaceae) showed anti-inflammatory properties, inhibited the effects on cyclooxygenase-2 enzyme (COX-2)^[25]. Sun *et al.*^[26] isolated four steroidal furostanol saponins from the rhizomes of *Aspidistra elatior* Blume (Asparagaceae), their structures were determined based on chemical methods and spectral data and the isolated compounds, named aspidsaponins E-H were tested in *in vitro* assay for inhibitory activities against LPS-induced nitric oxide production in RAW264.7 macrophages. Among them, compounds aspidsaponins G and aspidsaponins H showed excellent anti-inflammatory activities with IC₅₀ values 82.1 and 65.9 μ M, respectively^[26].

Cytotoxic activity

Cytotoxic activity is one of the most common reported for saponins, there are reported of this activity in families Agavaceae, Taccaceae, Orchidaceae, Dracaenaceae, Liliaceae, Amaryllidaceae, Asparagaceae, Solanaceae and others^[31-42].

Three steroidal saponin from *Allium flavum* (Amaryllidaceae) exhibited moderate cytotoxicity against human colorectal cancer cell line (SW480)^[31]. Five steroidal saponins from *Ophiopogon japonicus* (Liliaceae) showed cytotoxicity activity against five human cancer cell lines (HepG2, HLE, BEL7402, BEL7403 and Hela)^[32]. A phytochemical study on *T. Tschonoskii* rhizomes, result in the isolated of twenty-four steroidal saponins. The citotoxic activity was analyzed against HepG2 cells and the results showed that two compounds that possess aglycone of pennogenin exhibited a remarkable cytotoxic activity, which presumed that the aglycone of pennogenin is critical for the cytotoxic activity. The authors believe that the structural changes on pennogenin due to substituents or the configuration difference could result in the activity disappeared^[33]. Seven steroidal saponins from *Dioscorea zingiberensis* Wright (Dioscoreaceae) inhibited the proliferation of a panel of established human and murine cancer cell lines *in vitro*, where the zingiberensis saponin had more cytotoxic effect than the other saponins, demonstrated that this saponin is an effective natural agent for cancer therapy^[34].

Gastroprotective activity

It is reported that four steroid saponins from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* (Liliaceae) strongly inhibited gastric lesions induced by ethanol and indomethacin^[43]. Preliminary biological investigations made with a furostane saponin isolated from *Agave angustifolia* var. *marginata*, indicated a significant protective effect against induced gastric ulcers using *in vivo* experimental models and demonstrated negligible toxicity on membrane integrity in the *in vitro* assays^[44].

TABLE 1: Main biological activities of steroidal saponins in families and plant species.

Active biologic	Family	Species	References
Antifungal	Alliaceae	<i>Allium sativum</i> L. var. <i>Voghiera</i>	[7]
	Alliaceae	<i>Allium cepa</i> L.	[7]
	Alliaceae	<i>Allium nigrum</i> L.	[19]
	Alliaceae	<i>Persian leek</i>	[20]
	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea villosa</i>	[21]
	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea nipponica</i>	[22]
Antibacterial	Melanthiaceae	<i>Paris polyphylla</i> var. <i>yunnanensis</i>	[23]
	Agavaceae	<i>Cordyline fruticosa</i> (L.) A. Chev.	[24]
Antiinflammatory	Liliaceae	<i>Smilax china</i>	[25]
	Asparagaceae	<i>Aspidistra elatior</i> Blume	[26]
	Alliaceae	<i>Allium ampeloprasum</i> var. <i>porrum</i>	[27]
	Agavaceae	<i>Agave attenuata</i>	[28]
	Agavaceae	<i>Agave brittoniana</i>	[29]
	Orchidaceae	<i>Bletilla striata</i>	[30]
Cytotoxic	Amaryllidaceae	<i>Allium flavum</i>	[31]
	Liliaceae	<i>Ophiopogon japonicus</i>	[32]

	Liliaceae	<i>Trillium tschonoskii</i>	[33]
	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea zingiberensis</i> Wright	[34]
	Agavaceae	<i>Cordyline fruticosa</i> (L.) A. Chev.	[24]
	Agavaceae	<i>Agave utahensis</i>	[35]
	Taccaceae	<i>Tacca chantrieri</i>	[36]
	Orchidaceae	<i>Bletilla striata</i>	[30]
	Amaryllidaceae	<i>Allium schoenoprasum</i>	[37]
	Amaryllidaceae	<i>Allium flavum</i>	[31]
	Dracaenaceae	<i>Dracaena draco</i>	[38]
	Liliaceae	<i>Smilax aspera</i> L.	[39]
	Asparagaceae	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	[40]
	Solanaceae	<i>Cestrum parqui</i>	[41]
	Asparagaceae	<i>Sansevieria cylindrica</i> Bojer	[42]
Gastroprotective	Liliaceae	<i>Paris polyphylla</i> var. <i>yunnanensis</i>	[43]
	Agavaceae	<i>Agave angustifolia</i> var. <i>marginata</i>	[44]
	Alliaceae	<i>Allium ampeloprasum</i> var. <i>porrum</i>	[27]
Anti-anoxia	Selaginellaceae	<i>Selaginella uncinata</i>	[45]
Anti-hyperlipidemia	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea nipponica</i>	[46]
Anti-thrombotic	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea zingiberensis</i> C.H. Wright	[47]
Molluscicidal	Agavaceae	<i>Yucca desmettiana</i>	[48]
Anthelmintic	Melanthiaceae	<i>Paris polyphylla</i>	[49]
Anti-tumor	Asparagaceae	<i>Liriope graminifolia</i>	[50]

Saponins and COVID-19

The emergence of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) has been declared as a pandemic by the World Health Organization. Scientists around the world aim to find an effective treatment for COVID-19. Some hypotheses are found in the literature that saponins can help in the treatment of symptoms caused by the disease.

He et al. [51] investigated therapeutic potentials of Chinese Herbal Medicine (CHM) to combat renal injury in COVID-19 patients. In this study, were selected active ingredients from CHM, contends mainly flavonoids and saponins which generally have the effects of anti-inflammation and anti-tumor. The diosgenin, a sapogenin that can reduce apoptosis by regulating PI3K/Akt, ERK and JNK signaling pathways was a the top listed one [51,52]. Furthermore, the authors believe that the stigmasterol and sitogluside sapogenins may play the role of preventing renal injury by acting on multiple targets in oxidativestress, inflammation, or apoptotic pathways. The authors suggest that CHM are promising to protect the kidney through the mechanisms of anti-oxidation, inhibition of inflammation and apoptosis pathways [51].

Bailly et al.^[53] believe that triterpenoid saponins Saikosaponin A, Saikosaponin B, and Saikosaponin D from *Bupleurum falcatum* L. are candidate treatment for COVID-19 owing to their anti-inflammatory, immunomodulatory, and antiviral activities. The authors recommend future well-designed randomized controlled trials to evaluate the safety and efficacy of Saikosaponins in patients with COVID-19^[53]. Bailly et al.^[53] analyzed the anti-coronavirus potential of the glycyrrhizic acid (GLR), a triterpene saponin non-hemolytic, potent immuno-active anti-inflammatory agent, It is used to treat liver diseases and specific cutaneous inflammation. GLR has shown activities against different viruses, including SARS-associated Human and animal corona viruses. Bailly et al.^[53] conclude that glycyrrhizic acid should be further considered and rapidly evaluated for the treatment of patients with COVID-19.

Conclusion

Steroidal saponins are macromolecules distributed in various plant species. The studies about this compounds class is greatly important, because they are very bioactive, can be potent therapeutic agents. Some results have been showing the relationship of the skeleton on the activity, so lots of chemical groups in skeleton saponin have influence directly in higher or lower biological activity. The largest records of bioactive saponins are found in the Agavaceae, Alliaceae, Dioscoreaceae and Liliaceae families and the main biological activities registered are antifungal, antibacterial, anti-inflammatory, cytotoxic and gastroprotective. Besides that, in this review was showed the importance of chemical and physical methods for the complete assignments of the overall structure of steroidal saponins. Some hypotheses are found in the literature that saponins can help in the symptoms caused by COVID-19, being appointed with candidates the treatment of patients with by this disease. Further clinical studies are needed regarding the action of these saponins on Sars-CoV-2.

References

1. Sparg SG, Light ME, Staden JV. Biological activities and distribution of plant saponins. **J Ethnopharmacol**. 2004; 94: 219-243. ISSN 0378-874. [\[CrossRef\]](#).
2. Vincken JP, Heng L, Groot A, Gruppen H. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. **Phytochemistry**. 2007; 68: 275-297. ISSN 0031-9422. [\[CrossRef\]](#).
3. Wang Y, Gao W, Li X, Wei J, Jing S, Xiao P. Chemotaxonomic study of the genus *Paris* based on steroidal saponins. **Biochem System Ecol**. 2013; 48: 163-173. ISSN 0305-1978. [\[CrossRef\]](#).
4. Oleszek WA. Chromatographic determination of plant saponins. **J Chromatogr A**. 2002; 967: 147-162. ISSN 0021-9673. [\[CrossRef\]](#).
5. Francis G, Kerem Z, Makkar HPS, Becker K. The biological action of saponins in animal systems: a review. **British J Nutr**. 2002; 88: 587-605. ISSN 1475-2662 [\[PubMed\]](#).
6. Skhirtladze A, Plaza A, Montoro P, Benidze M, Kemertelidze E, Pizza C et al. Furostanol saponins from *Yucca gloriosa* L. rhizomes. **Biochem System Ecol**. 2006; 34: 809-814. ISSN 0305-1978. [\[CrossRef\]](#).
7. Lanzotti V, Barile E, Antignani V, Bonanomi G, Scala F. Antifungal saponins from bulbs of garlic, *Allium sativum* L. var. *Voghiera*. **Phytochemistry**. 2012; 78: 126-134. ISSN 0031-9422. [\[CrossRef\]](#).
8. Zhou LB, Chen DF. Steroidal saponins from the roots of *Asparagus filicinus*. **Steroids**. 2008; 73: 83-87. ISSN 0039-128X. [\[CrossRef\]](#).

9. Liu X, Zhang H, Niu XF, Xin W, Qi L. Steroidal saponins from *Smilacina japonica*. **Fitoterapia**. 2012; 83: 812-816. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
10. Dewick PM. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 2nd Ed. West Sussex: Wiley; 2002. ISBN 9780470741672.
11. Geyter E, Lambert E, Geelen D, Smagghe G. Novel Advances with Plant Saponins as Natural Insecticides to Control Pest Insects. **Pest Technol**. 2007; 1(2): 96-105. [[Link](#)].
12. Arthan D, Kittakoop P, Esen A, Svasti J. Furostanol glycoside 26-O-*b*-glucosidase from the leaves of *Solanum torvum*. **Phytochemistry** 2006; 67: 27-33. ISSN 0031-9422. [[CrossRef](#)].
13. Li X, Jing S, Man S, Li X, Zhao C, Wang Y et al. A new acetylated spirostanol saponin and other constituents from the rhizomes of *Dioscorea althaeoides* R. Knuth (Dioscoreaceae). **Biochem System Ecol**. 2016; 65: 17-22. ISSN 0305-1978. [[CrossRef](#)].
14. Bernardo RR, Pinto AV, Parente JP. Steroidal saponins from *Smilax officinalis*. **Phytochemistry** 1996; 43(2): 465-469. ISSN 0031-9422. [[CrossRef](#)].
15. Antunes AS, Silva BP, Parente JP, Valente AP. A New Bioactive Steroidal Saponin from *Sansevieria cylindrica*. **Phytot Res**. 2003; 17: 179-182. ISSN 1099-1573. [[PubMed](#)].
16. Ohtsuki T, Sato M, Koyano T, Kowithayakorn T, Kawahara N, Yukihiro G et al. Steroidal saponins from *Calamus insignis* and their cell growth and cell cycle inhibitory activities. **Bioorg Med Chem**. 2006; 14: 659-665. ISSN 0968-0896. [[CrossRef](#)].
17. Carotenuto A, Fattorusso E, Lanzotti V, Magno S, De Feo V, Carnuccio R et al. Porigenins A and B, novel cytotoxic and Antiproliferative Sapogenins Isolated from *Allium porrum*. **J Nat Prod**. 1997; 60(10): 1003-1007. ISSN 1520-6025. [[CrossRef](#)].
18. Agrawal PK. Dependence of ¹H NMR chemical shifts of geminal protons of glycosyloxy methylene (H₂-26) on the orientation of the 27-methyl group of furostane-type steroidal saponins. **Magn Resonan Chem**. 2004; 42: 990-993. ISSN 1097-458X. [[CrossRef](#)].
19. Mostafa A, Sudisha J, El-Sayed M, Ito SI, Tsuyoshi IT, Yamauchi N et al. Aginoside saponin, a potent antifungal compound, and secondary metabolite analyses from *Allium nigrum* L. **Phytochem Letters**. 2013; 6: 274-280. ISSN 1874-3900. [[CrossRef](#)].
20. Sadeghi M, Zolfaghari B, Senatore M, Lanzotti V. Spirostane, furostane and cholestane saponins from *Persian leek* with antifungal activity. **Food Chem**. 2013; 141: 1512-1521. ISSN 0308-8146. [[CrossRef](#)].
21. Sautour M, Miyamoto T, Lacaille-Dubois MA. Steroidal saponins and flavan-3-ol glycosides from *Dioscorea villosa*. **Biochem System Ecology**. 2006; 34(1). ISSN 0305-1978. [[CrossRef](#)].
22. Cho J, Choi H, Lee J, Kim M-S, Sohn H-Y, Lee DG. The antifungal activity and membrane-disruptive action of dioscin extracted from *Dioscorea nipponica*. **Biochim Biophys Acta**. 2013; 1828: 1153-1158. ISSN 0005-2736. [[CrossRef](#)].
23. Qin X-J, Sun D-J, Ni W, Chen C-X, Hua Y, He L et al. Steroidal saponins with antimicrobial activity from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. **Steroids**. 2012; 77: 1242-1248. ISSN 0039-128X. [[CrossRef](#)].
24. Fouedjou RT, Teponno RB, Quassinti L, Bramucci M, Petrelli D, Vitali LA et al. Steroidal saponins from the leaves of *Cordyline fruticosa* (L.) A. Chev. and their cytotoxic and antimicrobial activity. **Phytochem Letters**. 2014; 7: 62-68. ISSN 1874-3900. [[CrossRef](#)].

25. Shao B, Guo H, Cui Y, Ye M, Jian HJ, Guo D. Steroidal saponins from *Smilax china* and their anti-inflammatory activities. **Phytochemistry**. 2007; 68: 623-630. ISSN 0031-9422. [[CrossRef](#)].
26. Sun Z-Y, Zuo S-Q, Yang X, Lan J-H, Liu C-X, Guo Z-Y et al. Aspidosaponins E-H, Four new steroidal saponins from the rhizomes of *Aspidistra elatior* Blume and their anti-inflammatory activity. **Phytochem Letters**. 2019; 34: 68-73. ISSN 1874-3900. [[CrossRef](#)].
27. Adão CR, Silva BP, Parente JP. A new steroidal saponin from *Allium ampeloprasum* var. *porrum* with anti-inflammatory and gastroprotective effects. **Phytochem Letters**. 2011; 4: 306-310. ISSN 1874-3900. [[CrossRef](#)].
28. Silva BP, Sousa AC, Silva GM, Mendes TP, Parente JP. A New Bioactive Steroidal Saponin from *Agave attenuata*. **Zeitschrift für Naturforschung** 2002; 57c: 423-428. ISSN 0939-507. [[CrossRef](#)].
29. Silva BP, Parente JP. A New Bioactive Steroidal Saponin from *Agave brittoniana*. **Zeitschrift für Naturforschung**. 2007; 62b: 1193-1198. ISSN 0939-507. [[Link](#)].
30. Wang W, Imeng H. Cytotoxic, anti-inflammatory and hemostatic spirostane-steroidal saponins from the ethanol extract of the roots of *Bletilla striata*. **Fitoterapia**. 2015; 101: 2-18. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
31. Rezgui A, Mitaine-Offer A-C, Paululat T, Delemasure S, Patrick Dutartre P, Lacaille-Dubois M-A. Cytotoxic steroidal glycosides from *Allium flavum*. **Fitoterapia**. 2014; 93: 121-125. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
32. Li N, Zhang L, Zeng K-W, Zhou Y, Zhang J-Y, Che Y-Y et al. Cytotoxic steroidal saponins from *Ophiopogon japonicus*. **Steroids**. 2013; 78: 1-7. ISSN 0039-128X. [[CrossRef](#)].
33. Yang Y-J, Pang X, Wang B, Yang J, Chen X-J, Sun X-G et al. Steroidal saponins from *Trillium tschonoskii* rhizomes and their cytotoxicity against HepG2 cells. **Steroids**. 2020; 156: 1-7. ISSN 0039-128X. [[CrossRef](#)].
34. Tong Q-Y, He Y, Zhao Q-B, Qing Y, Huang W, Wu X-H. Cytotoxicity and apoptosis-inducing effect of steroidal saponins from *Dioscorea zingiberensis* Wright against cancer cells. **Steroids**. 2012; 77: 1219-1227. ISSN 0039-128X. [[CrossRef](#)].
35. Yokosuka A, Mimaki Y. Steroidal saponins from the whole plants of *Agave utahensis* and their cytotoxic activity. **Phytochemistry**. 2009; 70: 807-815. ISSN 0031-9422. [[CrossRef](#)].
36. Yokosuka A, Mimaki Y, Sashida Y. Spirostanol saponins from the rhizomes of *Tacca chantrieri* and their cytotoxic activity. **Phytochemistry**. 2002; 61: 73-78. ISSN 0031-9422. [[CrossRef](#)].
37. Timité G, Mitaine-Offer A-C, Miyamoto T, Tanaka C, Mirjolet J-F, Duchamp O et al. Structure and cytotoxicity of steroidal glycosides from *Allium schoenoprasum*. **Phytochemistry**. 2013; 88: 61-66. ISSN 0031-9422. [[CrossRef](#)].
38. Hernández JC, León F, Quintana J, Estévez F, Bermejo J. Icogenin, a new cytotoxic steroidal saponin isolated from *Dracaena draco*. **Bioorg Med Chem**. 2004; 12: 4423-4429. ISSN 0968-0896. [[CrossRef](#)].
39. Ivanova A, Mikhova B, Batsalova T, Dzhambazov B, Kostova I. New furostanol saponins from *Smilax aspera* L. and their *in vitro* cytotoxicity. **Fitoterapia**. 2011; 82: 282-287. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
40. Zhao Y-F, Zhou J, Zhang M-J, Zhang M, Huang X-F. Cytotoxic steroidal saponins from the rhizome of *Anemarrhena asphodeloides*. **Steroids**. 2020; 155: 1-5. ISSN 0039-128X. [[CrossRef](#)].
41. Mosad RR, Ali MH, Ibrahim MT, Shaaban H, Emara M, Wahba AE. New cytotoxic steroidal saponins from *Cestrum parqui*. **Phytochem Letters**. 2017; 22: 167-173. ISSN 1874-3900. [[CrossRef](#)].

42. Raslan MA, Melek FR, Said AA, Elshamy AI, Umeyama A, Mounier MM. New cytotoxic dihydrochalcone and *steroidal saponins* from the aerial parts of *Sansevieria cylindrica* Bojer ex Hook. **Phytochem Letters**. 2017; 39-43. ISSN 1874-3900. [[CrossRef](#)].
43. Matsuda H, Pongpiriyadacha Y, Morikawa T, Kishi A, Kataoka S, Yoshikawa M. Protective effects of steroid saponins from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* on ethanol- or indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats: structural requirement for activity and mode of action. **Bioorg Med Chem Let**. 2003; 13: 1101-1106. ISSN 0960-894X. [[PubMed](#)].
44. Pereira GM, Ribeiro MG, Silva BP, Parente JP. Structural characterization of a new steroidal saponin from *Agave angustifolia* var. *Marginata* and a preliminary investigation of its *in vivo* antiulcerogenic activity and *in vitro* membrane permeability property. **Bioorg Med Chem Let**. 2017; 27: 4345-4349. ISSN 0960-894X. [[CrossRef](#)].
45. Zheng J, Zheng Y, Zhi H, Dai Y, Wang N, Wu L et al. Two new steroidal saponins from *Selaginella uncinata* (Desv.) Spring and their protective effect against anoxia. **Fitoterapia**. 2013; 88: 25-30. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
46. Wang T, Choi RCY, Li J, Bi CWC, Ran W, Chen X et al. Trillin, a steroidal saponin isolated from the rhizomes of *Dioscorea nipponica*, exerts protective effects against hyperlipidemia and oxidative stress. **J Ethnopharmacol**. 2012; 139: 214-220. ISSN 0378-874. [[CrossRef](#)].
47. Li H, Huang W, Wen Y, Gong G, Zhao Q, Yu G. Anti-thrombotic activity and chemical characterization of steroidal saponins from *Dioscorea zingiberensis* C.H. Wright. **Fitoterapia**. 2010; 81: 1147-1156. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
48. Diab Y, Ioannou E, Emam A, Vagias C, Roussis V. Desmettianosides A and B, bisdesmosidic furostanol saponins with molluscicidal activity from *Yucca desmettiana*. **Steroids**. 2012; 77: 686-690. ISSN 0039-128X. [[CrossRef](#)].
49. Wang G-X, Han J, Zhao L-W, Jiang D-X, Liu Y-T, Liu X-L. Anthelmintic activity of steroidal saponins from *Paris polyphylla*. **Phytomed**. 2010; 17: 1102-1105. ISSN 0944-7113. [[CrossRef](#)].
50. Wang K-W, Zhang H, Shen L-Q, Wang W. Novel steroidal saponins from *Liriope graminifolia* (Linn.) Baker with anti-tumor activities. **Carbohydr Res**. 2011; 346: 253-258. ISSN 0008-6215. [[CrossRef](#)].
51. He T, Qu R, Qin C, Wang Z, Zhang Y, Shao X et al. Potential mechanisms of Chinese Herbal Medicine that implicated in the treatment of COVID-19 related renal injury. **Saudi Pharm J**. 2020; 28: 1138-1148. ISSN 1319-0164. [[CrossRef](#)].
52. Hsieh MJ, Tsai TL, Hsieh YS, Wang CJ, Chiou HL. Dioscin-induced autophagy mitigates cell apoptosis through modulation of PI3K/Akt and ERK and JNK signaling pathways in human lung cancer cell lines. **Arch Toxicol**. 2017; 91: 2495-2496. ISSN 1432-0738. [[PubMed](#)].
53. Bailly C, Vergote G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome. **Pharmacol Therap**. 2020; 214: 107618. ISSN 0163-7258. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 07/10/2020 | Aceite: 27/11/2020 | Publicação: 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Pereira GM, Cruz MFSJ. Therapeutic properties and structural characterization of steroidal saponins: a review. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 403-417. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/1101>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Revista Fitos

e-ISSN: 2446-4775 e ISSN: 1808-9569

Endereço: Av. Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Telefone: 21- 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br.

[Visualizar versão vigente online](#)

Última atualização: 31/03/2021

A Revista Fitos (Farmanguinhos/Fiocruz) é um periódico interdisciplinar de publicação trimestral que tem por objetivo publicar artigos científicos originais sobre Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Biodiversidade e Saúde.

1. A Revista Fitos aceita artigos para as seguintes seções

1.1. Perspectiva: Análises de temas conjunturais, de interesse imediato e sobre a importância do tema, em geral a convite dos Editores, com o máximo de 2.200 palavras e até seis (6) referências.

1.2. Debate: Análise de temas relevantes do campo da Inovação, Biodiversidade e Saúde. A publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por pesquisadores conceituados, convidados a critério da editoria, seguida de resposta do autor do artigo principal, com o máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações.

1.3. Artigo de pesquisa: Inclui estudos descritivos, de abordagens qualitativas e/ou quantitativas, incluindo os de pesquisa básica com animais de laboratório, estudos controlados e randomizados, caso-controle e transversais, outros. Texto com, no máximo, 6.000 palavras (excluindo tabelas/ figuras e referências) e, no máximo, trinta (30) referências. Artigos que relatam ensaios clínicos (clinical trials) deverão informar adesão ao CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>) e ter cadastro em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde ou no *National Institute of Health* (NIH) (www.clinicaltrials.gov). Em casos de submissão de estudos observacionais, solicita-se adesão aos guias do STROBE (<https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>) para a reparação do manuscrito.

1.4. Revisão: Avaliações críticas e ordenadas da literatura sobre temas pertinentes ao escopo da Revista Fitos, incluindo os tipos de revisões–narrativas, integrativas, sistemáticas e meta-análises. Os autores destes últimos, devem incluir no corpo do manuscrito o número do registro do protocolo da revisão no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>). Para a elaboração do manuscrito os autores devem seguir as normas propostas pelo PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>). Autores podem também submeter à Equipe Editorial Científica uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 8.000 palavras (excluindo tabelas/ figuras e referências) e, no máximo, quarenta (40) referências atuais.

1.5. Relato de Experiência: Descrição de experiência que contribua de forma relevante para a área de atuação, contextualizado, com objetividade e aporte teórico, incluindo resumo, introdução com marco teórico e objetivo(s), metodologia, descrição da experiência, discussão, agradecimento (quando houver). Texto contendo até 6.000 palavras e, no máximo, vinte (20) referências e, até quatro (4) figuras. As figuras podem ser organizadas sob a forma de prancha. Cada prancha será considerada como uma figura.

1.6. Comunicação Breve: Relato de resultados preliminares de pesquisa, ou ainda, de estudos originais que possam ser apresentados como revisão ou na estrutura de artigo, mas de forma sucinta, com o máximo de 1.700 palavras e até cinco (5) referências.

1.7. Monografia de Planta(s) Medicinal(is): Visam agrupar, padronizar e sistematizar o conhecimento das características e propriedades das plantas medicinais para orientar o registro em órgãos de regulamentação. Texto contendo até 3.500 palavras e, no máximo, vinte (20) referências.

1.8. Resenha: resenha crítica de livro, dissertações, teses e outros, publicado nos últimos dois anos com, no máximo, 1.200 palavras.

1.9. Carta ao Editor: Comentários com conteúdo crítico construtivo acerca de material previamente publicado na Revista Fitos. Deve ser diretamente submetida aos Editores Associados. Texto com até 700 palavras e, no máximo, seis (6) referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto a carta. Editoriais e comentários são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

2. Processo de Avaliação/Revisão por pares (“peer review”)

2.1. O conteúdo integral publicado na Revista Fitos (Farmanguinhos/Fiocruz) passa pelo processo de revisão por pares (*Peer review*). Inicialmente os manuscritos submetidos são direcionados aos editores científicos, para avaliação inicial quanto ao atendimento das normas requeridas para envio dos originais e o mérito do trabalho, decidindo assim, sobre a aprovação de sua submissão, com ou sem alterações. Na sequência, o artigo é enviado para um processo de avaliação por pares, duplo-cega, selecionados de um cadastro de revisores de instituições nacionais e internacionais. Após receber os pareceres dos avaliadores, os Editores Científicos/Associados decidirão pela aceitação do manuscrito sem modificações, pela devolução aos autores com sugestões de modificações ou pela rejeição. Os Editores Científicos/Associados têm a responsabilidade de reencaminhar o artigo aos autores para esclarecimentos, tantas vezes quanto necessário, e, a qualquer momento, por decisão dos Editores o documento pode ter sua recusa determinada. Cada nova versão é analisada pelos Editores Científicos, que detém o poder da decisão final.

3. Normas para submissão e apresentação do manuscrito

3.1. A Revista Fitos publica artigos científicos inéditos e originais, que não estejam em avaliação simultânea em nenhum outro periódico, cuja identificação fará com que o manuscrito seja desconsiderado para publicação.

3.2. Não há cobrança de taxas para submissão, avaliação e publicação dos artigos.

3.3. São aceitos manuscritos em português, inglês e espanhol.

3.4. Todos os artigos são publicados em formato PDF e HTML.

3.5. O conteúdo integral da Revista Fitos de livre acesso, está disponibilizado no site <http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/>, com licença de publicação CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

3.6. Os manuscritos deverão ser acompanhados pelo Termo de Cessão de Direitos Autorais preenchido e assinado individualmente, por todos os autores, e inserido no sistema no momento da sua submissão. [Baixe aqui o Termo](#).

4. Formatação do Manuscrito

4.1. O manuscrito deve ser redigido com fonte Arial tamanho 12, em folha configurada em tamanho A4, com espaço 1,5 e margem de 3 cm de cada um dos lados, incluindo as referências bibliográficas e títulos/legendas de tabelas e ilustrações.

4.2. O arquivo deverá apresentar-se em formato digital, extensão “doc” ou “docx”. Arquivos em Adobe® PDF format (.pdf files) não serão aceitos.

4.3. No cabeçalho, antes do Título deve ser informado a seção: perspectiva, debate, artigo de pesquisa, revisão, relato de experiência, comunicação breve, monografia de planta(s) medicinal(is), resenha, carta ao editor.

4.4. A organização do manuscrito deve seguir a ordem: título, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e legendas, inseridas no corpo do texto), figuras (cada figura completa, com título e legendas, inseridas no corpo do texto). Para mais informações, [consultar Seções dos manuscritos](#).

4.5. O Título e os Subtítulos, em negrito, deverá ter a primeira palavra escrita com a primeira letra maiúscula.

4.6. Não serão aceitas notas de rodapé.

4.7. Siglas devem ser escritas por extenso, quando aparecem a primeira vez no texto, incluindo Resumo e Abstract.

5. Fontes de Financiamento

5.1. Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado de auxílio à pesquisa.

6. Conflito de Interesses

6.1. Caso haja conflito de interesse, que envolva o manuscrito, este deverá ser informado no formulário de submissão.

7. Colaboradores e ORCID

7.1. Especificar as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo. Os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que estabelece o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas. ([Tutorial](#))

Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

7.2. Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à Revista Fitos o direito de primeira publicação.

8. Agradecimentos

8.1. Opcionais.

8.2. Devem ser breves e objetivos. Somente devem ser mencionadas as pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria.

9. Referências

9.1. As referências devem ser numeradas e ordenadas na sequência das citações no texto. As citações no texto devem ser identificadas por algarismos arábicos, entre chaves e sobrescritos. Seguir a sequência da numeração das citações, também, nas tabelas, caso haja.

9.2. Devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo *Uniform Requirements*.

9.3. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados podem ser citados desde que seja feita a indicação da revista e que o respectivo artigo está na pré-publicação em "Ahead of Print".

9.4. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtidas através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html. Para visualizar alguns exemplos do modelo adotado pela Revista Fitos. Para mais informações, [consulte o documento "Exemplos de Referências"](#).

10. Nomenclatura Científica

Para os nomes científicos devem ser seguidas as regras de nomenclatura botânica e zoológica, bem como as abreviaturas e convenções específicas.

10.1. Nomenclatura Botânica

Os nomes científicos de plantas devem ser escritos de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura Botânica, sem abreviaturas no resumo/abstract e no corpo do texto, para cada espécie citada pela primeira vez, mas quando várias espécies pertencerem ao mesmo gênero basta citar apenas para a primeira (por exemplo, *Mentha piperita* e *M. acuta*). A autoria da espécie (por exemplo, L., Opiz) é necessária apenas na seção de Metodologia, de acordo com o The International Plant Names Index (www.ipni.org) e com a Flora do Brasil 2020 (<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>). Cultivares ou variedades devem ser correlacionados ao nome científico (por exemplo, *Ximenia americana* var. *inermis*). Os autores devem informar na Metodologia/Material e Métodos o espécime e número do *voucher* de referência das plantas utilizadas ou outro material examinado.

11. Ética e Integridade em Pesquisa

12.1. Os manuscritos de pesquisas envolvendo animais e/ou seres humanos deverão ser acompanhados do Certificado de Aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa, emitidos pela instituição de origem do(s) autor(es), cujo número do protocolo deverá ser citado no texto.

12.2. As autorizações para acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional associado devem ser apresentadas e citadas no corpo do texto quando pertinente.

Antes de submeter o manuscrito é importante que o(a)s autore(a)s observem/verifiquem:

a) **estilo científico**: deve ser informativo, racional, baseado em dados concretos, onde podem ser aceitos argumentos de ordem subjetiva, desde que explanados sob um ponto de vista científico;

b) **vocabulário técnico**: a comunicação científica deve ser feita com termos comuns, que garantam a objetividade da comunicação. Porém, deve ser observado que cada área científica possui seu vocabulário técnico próprio;

c) **correção gramatical**: a observação da correção do texto deve ser feita com cuidado, evitando-se o uso excessivo de orações subordinadas em único parágrafo, o excesso de parágrafos, lembrando que cada parágrafo encerra uma pequena ideia defendida no texto, logo, encerrada a ideia, muda-se o parágrafo.

d) **testar todos os hiperlinks das referências**; passando o mouse por cima dos hiperlinks verifique se os endereços informados estão corretos ([Tutorial](#));

e) **realizar o checklist** para fazer a verificação final. [Baixe aqui o checklist](#).

Finalizamos, lembrando que a submissão do manuscrito só será aceita se o mesmo atender plenamente à Instrução aos Autores.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

