

LÚCIO ROBERTO CANÇADO CASTELLANO  
MARCOS VINÍCIUS DA SILVA  
Organizadores

**BIOMAS BRASILEIROS:  
TRADIÇÃO E INOVAÇÃO  
NO COMBATE ÀS  
DOENÇAS INFECCIOSAS**

EDITORA  
**CREATIVE**

Lúcio Roberto Cançado Castellano

Marcos Vinícius da Silva

**Organizadores**

**Biomass Brasileiros:  
Tradição e Inovação no Combate às  
Doenças Infecciosas**

ISBN: 978-65-995536-1-5

DOI: 10.53924/biomass1

1º Edição

Editora Creative

2022

<https://doi.org/10.53924/biomass1>

2022

Copyright © dos autores e autoras. Todos os direitos reservados.

**Todo conteúdo desta publicação (E-Book) é de total responsabilidade dos autores e organizadores da obra.** Estando a Editora Creative isenta de qualquer ação de responsabilidade no que tange plágio, direcionamento de opinião ou de afirmações de qualquer natureza.

Esta obra é publicada em acesso aberto. É permitido o download e seu compartilhamento, com a devida atribuição de crédito, sem que sejam feitas quaisquer alterações e sendo proibida sua utilização para fins comerciais.

**Projeto Gráfico, Editoração e Formatação Eletrônica:** EDITORA CREATIVE

**Normatização e Revisão:** DOS AUTORES E AUTORAS

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CPI)

(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Biomias brasileiros [livro eletrônico] : tradição e  
inovação no combate às doenças infecciosas /  
Lúcio Roberto Cançado Castellano, Marcos Vinícius  
da Silva, organizadores. -- 1. ed. -- João  
Pessoa, PB : Editora Creative, 2022.  
PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-995536-1-5

1. Biomias - Brasil 2. Doenças infecciosas  
I. Castellano, Lúcio Roberto Cançado.  
II. Silva, Marcos Vinícius da.

22-97483

CDD-616.909

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Biomias brasileiros : Doenças infecciosas :  
Medicina 616.909

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380

## SUMÁRIO

PREFÁCIO .....07

CAPÍTULO 01 .....08

### **Atividade Antileishmania de Óleos Essenciais Sobre Formas de *Leishmania infantum*: Uma Revisão**

*João Paulo Araújo de Sousa, Julyanne Maria Saraiva de Sousa, Maria da Conceição Albuquerque Val, Raiza Raianne Luz Rodrigues, Thaís Amanda de Lima Nunes, Airton Lucas Sousa dos Santos, Vanessa Maria Rodrigues de Souza, Francisco Alex da Rocha Coelho, Nicolle Barreira Maciel, Klinger Antônio da Franca Rodrigues.*

CAPÍTULO 02 .....24

### **O Uso Terapêutico do Óleo de Copaíba: Uma Revisão**

*Lyncon de Moraes Ulicio, Yasmin de Medeiros Leite, Daniela Bomfim de Barros, Luciclaudio Cassimiro de Amorim, Maria Gabriella da Silva Albuquerque Borges, Aline da Silva Dos Anjos, Márcia Lima da Silva, Lucas Gomes de Albuquerque, Larissa Alves da Silva, Luanna de Oliveira e Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Rubens da Silva Araújo, Heivila Monique da Silva Alexandre, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa da Costa, Whanderson Falcão dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Lúcio Roberto Cançado Castellano, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra, Márcia Vanusa da Silva, Maria Betânia Melo de Oliveira.*

CAPÍTULO 03 .....33

### **A Utilização dos Óleos Essenciais na Odontologia: Uma Revisão**

*Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa, Daniela Bomfim De Barros, Luciclaudio Cassimiro De Amorim, Larissa Alves Da Silva, Rubens Da Silva Araújo, Heivila Monique Da Silva Alexandre, Luanna De Oliveira E Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges, Aline Da Silva Dos Anjos, Márcia Lima Da Silva, Lyncon De Moraes Ulicio, Yasmin De Medeiros Leite, Lucas Gomes De Albuquerque, Whanderson Falcão Dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra, Márcia Vanusa Da Silva, Maria Betânia Melo De Oliveira, Lúcio Roberto Cançado Castellano.*

CAPÍTULO 04 .....42

### **Leishmaniose Visceral e Biomas do Brasil: Breve Abordagem Sobre os Avanços em Terapêutica Natural**

*Priscilla Elias Ferreira da Silva, Loren Queli Pereira, Helio Moraes-Souza, Luciana de Almeida Silva Teixeira.*

CAPÍTULO 05 .....56

### **Óleos Essenciais com Atividade *in vitro* Contra as Formas Parasitárias de *Leishmania amazonensis*: Uma Revisão da Literatura**

*Rubens Da Silva Araújo, Heivila Monique Da Silva Alexandre, Larissa Alves Da Silva, Daniela Bomfim De Barros, Luciclaudio Cassimiro De Amorim, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa, Luanna De Oliveira E Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges, Aline Da Silva Dos Anjos, Márcia Lima Da Silva, Lyncon De Moraes Ulicio, Yasmin De Medeiros Leite, Lucas Gomes De Albuquerque, Whanderson Falcão Dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra, Márcia Vanusa Da Silva, Maria Betânia Melo De Oliveira, Lúcio Roberto Cançado Castellano.*

**CAPÍTULO 06 .....63**

**Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de Alecrim-Pimenta (*Lippia sidoides* cham) Frente a Cepas de *Candida* spp.: Uma Abordagem Literária**

*Larissa Alves Da Silva, Luanna De Oliveira E Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Rubens Da Silva Araújo, Heivila Monique Da Silva Alexandre, Daniela Bomfim De Barros, Luciclaudio Cassimiro De Amorim, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges, Aline Da Silva Dos Anjos, Márcia Lima Da Silva, Lyncon De Morais Ulicio, Yasmin De Medeiros Leite, Lucas Gomes De Albuquerque, Whanderson Falcão Dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Márcia Vanusa Da Silva, Maria Betânia Melo De Oliveira, Lúcio Roberto Caçado Castellano, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra.*

**CAPÍTULO 07 .....70**

**Investigação Da Atividade Antiviral Do Extrato Rotaevaporado De *Schinopsis Brasiliensis* Engl. Na Replicação Do Vírus Dengue**

*Ana Beatriz Santiago Motta, Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Lúcio Roberto Caçado Castellano, Ana Isabel Vieira Fernandes, Priscilla Anne Castro de Assis, Renato Antônio dos Santos Oliveira, Joelma Rodrigues de Souza.*

**CAPÍTULO 08 .....89**

**Investigação Da Atividade Antiviral Do Extrato Nebulizado De *Schinopsis Brasiliensis* Engl. Na Replicação Do Vírus Dengue**

*Waldecir Oliveira de Araújo Júnior, Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Lúcio Roberto Caçado Castellano, Ana Isabel Vieira Fernandes, Priscilla Anne Castro de Assis, Renato Antônio dos Santos Oliveira, Joelma Rodrigues de Souza.*

**CAPÍTULO 09 .....103**

**Potencial Antimicrobiano Da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-Vermelha): Uma Revisão Da Literatura**

*Heivila Monique Da Silva Alexandre, Rubens Da Silva Araújo, Larissa Alves Da Silva, Daniela Bomfim De Barros, Luciclaudio Cassimiro De Amorim, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa, Luanna De Oliveira E Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges, Aline Da Silva Dos Anjos, Márcia Lima Da Silva, Lyncon De Morais Ulicio, Yasmin De Medeiros Leite, Lucas Gomes De Albuquerque, Whanderson Falcão Dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra, Márcia Vanusa Da Silva, Maria Betânia Melo De Oliveira, Lúcio Roberto Caçado Castellano.*

**CAPÍTULO 10 .....110**

**Potencial Antimicrobiano Dos Extratos Hidroalcoólicos E Alcoólicos Da *Eugenia uniflora* e Do Óleo Essencial Da *Lippia organoides*: Uma Revisão**

*Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges, Daniela Bomfim De Barros, Luciclaudio Cassimiro De Amorim, Aline Da Silva Dos Anjos, Márcia Lima Da Silva, Lyncon De Morais Ulicio, Yasmin De Medeiros Leite, Lucas Gomes De Albuquerque, Larissa Alves Da Silva, Luanna De Oliveira E Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Rubens Da Silva Araújo, Heivila Monique Da Silva Alexandre, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa, Whanderson Falcão Dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Lúcio Roberto Caçado Castellano, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra, Márcia Vanusa Da Silva, Maria Betânia Melo De Oliveira.*

**CAPÍTULO 11 .....119**

**Uso Do Óleo Essencial Da *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira Do Sertão) Frente a *Staphylococcus aureus***

*Aline Da Silva Dos Anjos, Daniela Bomfim De Barros, Luciclaudio Cassimiro De Amorim, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges, Márcia Lima Da Silva, Lyncon De Moraes Ulicio, Yasmin De Medeiros Leite, Lucas Gomes De Albuquerque, Larissa Alves Da Silva, Luanna De Oliveira E Lima, Mariana Cavalcante Fonseca, Rubens Da Silva Araújo, Heivila Monique Da Silva Alexandre, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa, Whanderson Falcão Dos Santos, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão, Lúcio Roberto Cañado Castellano, Felipe Queiroga Sarmento Guerra, Márcia Vanusa Da Silva, Maria Betânia Melo De Oliveira.*

**CAPÍTULO 12 .....126**

**Ensaio De Citocompatibilidade: Cultivos De Células In Vitro Como Modelo De Avaliação Do Potencial Citotóxico De Produtos Naturais**

*Alan Frazão da Silva, Larissa Gonçalves Diogo, Tarcísio de Albuquerque Martins, Sara Brito Silva Costa Cruz, Marcos Vinícius da Silva, Joelma Rodrigues de Souza, Lúcio Roberto Cañado Castellano.*

**CAPÍTULO 13 .....138**

**Bioprospecção De Plantas Medicinais Da Caatinga Com Possíveis Efeitos Antivirais Contra o SARS-CoV-2**

*Panmella Pereira Maciel, Sara Brito Silva Costa Cruz, Isabel Portela Rabello, Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Lucio Roberto Cañado Castellano, Paulo Rogério Ferretí Bonan.*

**SOBRE OS ORGANIZADORES .....149**

## PREFÁCIO

O Brasil possui uma biodiversidade impressionante, distribuída em sete biomas, sendo um Costeiro e seis continentais: Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Caatinga, Pampa e Pantanal. Esses ricos aglomerados de ecossistemas apresentam um grande número de espécies nativas e importadas de plantas, animais, algas, fungos e microrganismos, vivendo em harmonia e apresentando uma fonte inigualável de produtos terapêuticos potenciais para o tratamento de uma enorme variedade de doenças humanas e animais.

Nesta perspectiva, apresentamos à comunidade científica o livro “Biomas Brasileiros: Tradição e Inovação no Combate às Doenças Infecciosas (ISBN: 978-65-995536-1-5)”, composto de treze capítulos selecionados por representarem uma visão geral do potencial terapêutico existente em nosso país. Dentre os temas abordados estão as aplicações de produtos naturais no tratamento e controle de doenças causadas por diversos patógenos que impactam milhares de vidas no Brasil e no mundo. Destaque para aplicações em doenças odontológicas, infecções por parasitos *Leishmania spp.*, vírus Dengue e SARS-CoV-2. Foram selecionados trabalhos contemplando plantas de várias origens e diversas formas de obtenção do produto natural apresentado.

Desse modo, o principal objetivo desta obra é fornecer aos leitores um panorama inicial dos esforços na identificação de produtos terapêuticos naturais dos biomas brasileiros, seus potenciais para prevenir e tratar doenças distintas e também demonstrar as estratégias para melhorar a relação entre estudos básicos e aplicação clínica e impactar no gerenciamento de doenças e os sistemas saudáveis.

**Lúcio Roberto Cançado Castellano**

**Marcos Vinícius da Silva**

**Organizadores da Obra**

## Atividade Antileishmania De Óleos Essenciais Sobre Formas De *Leishmania infantum*: Uma Revisão

João Paulo Araújo de Sousa<sup>1</sup>, Julyanne Maria Saraiva de Sousa<sup>2</sup>,  
Maria da Conceição Albuquerque Val<sup>3</sup>, Raiza Rianne Luz Rodrigues<sup>4</sup>,  
Thaís Amanda de Lima Nunes<sup>5</sup>, Airton Lucas Sousa dos Santos<sup>6</sup>,  
Vanessa Maria Rodrigues de Souza<sup>7</sup>, Francisco Alex da Rocha Coelho<sup>8</sup>,  
Nicolle Barreira Maciel<sup>9</sup>, Klinger Antônio da Franca Rodrigues<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Aluno de mestrado do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Biomedicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>3</sup> Aluna de mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr

<sup>4</sup> Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>5</sup> Graduanda do curso de Biomedicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>6</sup> Graduando do curso de Biomedicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>7</sup> Graduanda do curso de Biomedicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>8</sup> Graduanda do curso de Biomedicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>9</sup> Graduanda do curso de Biomedicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

<sup>10</sup> Professor Adjunto da Coordenação do Curso de Medicina. Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

### RESUMO

As leishmanioses são doenças infecciosas causadas por parasitos do gênero *Leishmania*. O principal problema consiste no tratamento, são poucos fármacos disponíveis e os mesmos possuem alta toxicidade, ocasionando diversos efeitos adversos e em alguns casos resistência do parasito. Com isso, estudos têm demonstrado que um grupo de substâncias voláteis denominado óleos essenciais têm apresentado promissora atividade antileishmania. Esta revisão tem como objetivo descrever os óleos essenciais e seus compostos constituintes que apresentam bioatividade contra formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania infantum*. Esta revisão é baseada em artigos originais obtidos por meio de pesquisas nas principais bases de dados. Nossa revisão de literatura revelou que 69 óleos essenciais de 18 famílias de plantas foram testados quanto à sua atividade leishmanicida. Cerca de 20% desses óleos essenciais foram considerados fortemente ativos ( $CI_{50} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ ), e a maioria desses óleos ativos foram derivados de espécies pertencentes a *Lamiaceae*, *Piperaceae* e *Asteraceae*. Aproximadamente 21,3% das plantas estudadas quanto à atividade leishmanicida contra *L. infantum* foram coletadas no Brasil. Os óleos essenciais ricos em monoterpenos foram os mais ativos. Descrevemos as partes da planta utilizadas e os principais constituintes dos óleos essenciais. Esta revisão revela que os óleos essenciais são alternativas eficazes para a produção de possíveis agentes antileishmania.

**Palavras Chave:** *Leishmania infantum*, antileishmania, óleos essenciais.



## 1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses consistem em um grupo de doenças infecciosas que afetam majoritariamente populações com vulneráveis condições socioeconômicas e marginalizadas de regiões tropicais. São causadas por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*, classificado filogeneticamente na ordem Kinetoplastida e na família Trypanosomatidae (BURZA *et al.*, 2018; SAVOIA, 2015). A transmissão se dá através do repasto sanguíneo de fêmeas de flebotomíneos infectadas, pertencentes ao gênero *Phlebotomus* ou *Lutzomyia*.

Esta é a doença parasitária com o segundo maior número de mortes com cerca de 20.000 a 30.000 por ano, atrás somente da malária. Além disso, são endêmicas em 98 países entre 700.000 e 1 milhão de novos casos em todo o mundo. Está dividida em leishmaniose visceral, leishmaniose cutânea localizada, leishmaniose cutânea disseminada, leishmaniose cutânea difusa e leishmania mucocutânea, sendo que as formas cutâneas afetam a derme e a forma visceral atinge os órgãos do paciente (WHO, 2021; MOKNI, 2019). Neste estudo, a última citada será a forma clínica a ser abordada.

A leishmaniose visceral, também conhecida como calazar, é a forma mais grave da doença, sendo caracterizada por episódios irregulares de hepatoesplenomegalia característica, ataques de febre, perda de peso, anemia e pancitopenia. Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de dessa forma de leishmaniose ocorram em todo o mundo anualmente. Esta é causada por *Leishmania (Leishmania) donovani* na Ásia e na África e *Leishmania (Leishmania) infantum* na Bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, Ásia Central, América do Sul e América Central (WHO, 2021; WILHELM, 2019).

O tratamento atual para as leishmanioses consiste em antimoniais pentavalentes (antimoniato de meglumina e estibogluconato de sódio) como fármacos de primeira linha e anfotericina B, pentamidina, paramomicina e miltefosina como os de segunda linha (PONTE-SUCRE *et al.*, 2016). Contudo, há inúmeras desvantagens no uso desses fármacos, tornando-os insatisfatórios para uso. Como exemplo podem ser relatados seus inúmeros efeitos adversos como a cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e a pancreatite (GRIENSVEN & DIRO, 2019). Além disso, o alto custo do tratamento, o possível aumento da resistência do parasito aos fármacos, a via de administração parenteral por longos períodos e a necessidade de internação, são características que tornam o tratamento convencional inadequado (HUSEIN *et al.*, 2020; BERBERT *et al.*, 2018). Devido ao

tratamento convencional causarem diversos efeitos adversos, onerosidade e estimularem a resistência parasitária, o estudo de novas moléculas principalmente derivadas de produtos naturais têm demonstrado ser promissor na descoberta de terapias alternativas aos tratamentos convencionais.

Um dos principais metabólitos bioativos de plantas são os óleos essenciais (LUNA *et al.*, 2019). Estes consistem em misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas e podem ser encontrados em toda a planta ou isolados em órgãos como folhas, frutas, flores ou caule (BOZKURT *et al.*, 2017). Sua composição é muito variada quimicamente, compreendendo vários grupos funcionais e estruturas moleculares (FIRENZUOLI *et al.*, 2014). A grande maioria dos óleos essenciais é constituída de derivados de fenilpropanoides e terpenos, sendo estes últimos os preponderantes, nas formas de monoterpenos e sesquiterpenos (AZIZ *et al.*, 2018).

A aplicação de óleos essenciais possui diferentes propriedades biológicas eficazes além de fornecerem opções de tratamento de baixo custo para as leishmanioses (NUNES *et al.*, 2021). São também ótimos agentes antiparasitários como foi mostrado por Bosquiroli e colaboradores (2017) que avaliaram o potencial antileishmania de óleos essenciais de *Nectandra* spp. concluindo que estes são biologicamente ativos contra os estágios de *L. infantum* em concentrações seguras para a célula hospedeira; também se encontra na literatura o estudo de Mondêgo-Oliveira e colaboradores (2021) em que o óleo essencial das folhas de *Vernonia brasiliiana* L. Druce possui atividade antileishmania contra promastigotas de *L. infantum*. Além disso, outro estudo mostrou resultados em que o óleo essencial de *Pulicaria vulgaris* Gaertn. teve efeitos antileishmania sendo ativo contra as formas promastigotas de *L. infantum* (SHARIFI-RAD, 2018). Vale citar também o estudo de Gomez e colaboradores (2021) em que foi avaliado a atividade dos óleos essenciais de *Piper diospyrifolium* e *Piper mikanianum* contra formas promastigotas de *L. infantum* associada a baixa citotoxicidade contra células de mamíferos por conta da composição química em fenilpropanoide.

Os óleos essenciais que apresentam funções biológicas contribuem de forma relevante para o desenvolvimento de diversas doenças, incluindo as leishmanioses. Portanto, foi reunido 69 artigos originais que abordam estudos de atividade antileishmania de óleos essenciais contra *Leishmania infantum*, explorando também a relação entre os próprios constituintes dos mesmos e a atividade antileishmania para agregar ainda mais na busca de formas de tratamento para as leishmanioses. Esta

revisão possui referências escolhidas e obtidas por meio de pesquisa em bases de dados, como a Scielo, Pubmed e Science Direct. As palavras chave utilizadas foram 'óleos essenciais', atividade antileishmania' e '*Leishmania infantum*'.

## 2. ÓLEOS ESSENCIAIS E SEUS CONSTITUINTES COMO AGENTES CONTRA *Leishmania infantum*

As investigações científicas utilizando plantas medicinais são essenciais, dadas a precariedade de descobertas de novas moléculas ativas. Diversos estudos abrangem o uso de extratos, óleos essenciais e seus compostos fracionados como possíveis novos produtos para o tratamento das leishmanioses. Os óleos essenciais são um complexo de compostos aromáticos voláteis comumente extraídos através de vapor ou hidrodestilação de plantas. Desde o início dos estudos sobre os óleos essenciais houve descoberta de suas propriedades analgésicas, antioxidantes, antimicrobianas, antileishmania entre outras (VICTORIA et al., 2012; ANDRADE et al., 2016), e têm sido aplicados em farmacologia, microbiologia médica, fitopatologia e preservação de alimentos (BAKKALI et al. 2008). Todavia com destaque para a apresentação da ação inibitória contra diversos parasitas humanos, protozoários, em particular do gênero *Leishmania* (SANTOS et al., 2008; MEDEIROS et al., 2011).

Um parâmetro utilizado para avaliar a atividade de um composto é o valor do  $CI_{50}$  (concentração que inibe 50 % dos parasitos). No nosso estudo utilizamos a classificação estabelecida por Quetin-Leclercq e colaboradores (2014), no qual óleos essenciais com  $CI_{50} \leq 2 \mu\text{g} / \text{mL}$  (ou  $2 \mu\text{M}$  para compostos puros) são de interesse para desenvolvimento de futuros fármacos com ação fortemente ativa; já aqueles com um  $CI_{50}$  entre 2 e 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (ou micromolar para compostos puros) são classificados como óleos essenciais de ação moderadamente ativa. Além disso, é recomendado como um antiparasitário de boa seletividade quando apresentar pelo menos 10 vezes mais atividade contra formas parasitas do que contra células de mamíferos (LE et al, 2018).

Nossa revisão de literatura mostrou que 69 óleos essenciais de diferentes famílias apresentaram atividade contra *L. infantum*. Os óleos essenciais foram obtidos de espécies distribuídas em 18 famílias: Asteraceae, Amaranthaceae, Annonaceae, Apiaceae, Cupressaceae, Cyperaceae, Euphorbiaceae Fabaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Meliaceae, Myrtaceae, Pinaceae, Piperaceae, Poaceae, Ranunculaceae, Rutaceae e Verbenaceae. Sendo as famílias Lamiaceae, Piperaceae e Asteraceae com

aproximadamente 15 (24,24 %), 14 (22,72 %) e 7 (12,12 %) espécies catalogadas. Dentre os óleos considerados ativos, o maior número de óleos ativos ( $CI_{50} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ ) são da espécie Lamiaceae. Na literatura diferentes espécies pertencentes a família Lamiaceae apresentam atividade antileishmania (URITU et al., 2018). Com base nos critérios de Quetin-Leclercq e colaboradores (2014), óleos essenciais de 11 espécies foram considerados fortemente ativos ( $CI_{50} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ ) contra espécies de *L. infantum*. As espécies estão demonstradas na Tabela 1. O óleo essencial com maior atividade foi o obtido das partes aéreas de plantas da espécie *Thymus hirtus sp. algeriensis* Boiss. et Reut com o  $CI_{50}$  de 0,25  $\mu\text{g/mL}$  sobre formas promastigotas (AHMED et al., 2011).

Para compreender a relação entre a atividade antileishmania do óleo essencial e do composto majoritário alguns autores testaram os principais constituintes encontrados nos óleos. Poucos estudos foram relatados contra a espécie de *L. infantum*, entretanto na maioria destes foi observado que o óleo apresentou melhor atividade do que o isolado. A tabela 2 demonstra os compostos que apresentaram atividade anti-*L. infantum*.

O monoterpeno 1,8-cineol e o álcool terpenoide borneol que são os principais constituintes do óleo essencial de *Thymus capitellatus* Hoffmanns. & Link., não apresentaram atividade quando testados isoladamente embora todo óleo tenha apresentado atividade (MACHADO et al., 2014). Isso pode ser explicado pelo efeito sinérgico entre os constituintes presentes no óleo.

Estudos anteriores revelaram a promissora atividade de óleos essenciais ricos em monoterpenos contra espécies de *Leishmania* sp. (ROSA et al., 2003; SANTIN et al., 2009; FARIAS-JÚNIOR et al., 2012). Em nosso estudo, compostos orgânicos da classe de monoterpenos apresentaram predominância na composição de óleos essenciais com moderada e boa atividade anti-*Leishmania infantum*. Os monoterpenos são conhecidos por sua propriedade lipofílica que facilita sua absorção pela membrana celular, fazendo com que o composto seja internalizado, ocasionando alteração na permeabilidade da membrana e desestabilização da bicamada fosfolipídica induzindo efeitos apoptóticos (WINK, 2008). Desse modo, sugere-se que a lipofilia é um fator importante para atividade anti-*L. infantum* de óleos essenciais.

Óleos essenciais são um complexo de misturas entre os compostos majoritários e minoritários, em que as diferenças no efeito farmacológico dos óleos essenciais e seus compostos isolados em alguns casos procedem de um antagonismo entre os compostos secundários que influencia na biodisponibilidade de compostos ativos (BAKKALI et al., 2008) e também do sinergismo entre as substâncias fazendo com que a interação entre

os maiores e menores componentes aumente a bioatividade do óleo, quando comparado ao composto isolado.

Os óleos essenciais foram extraídos de toda a planta ou de partes específicas (Tabela 1). Nas análises, descobrimos que as partes aéreas foram a parte mais comumente usada da planta. Aproximadamente 29,5% das plantas estudadas para sua atividade leishmanicida contra *L. infantum* foram coletadas em Portugal, 23% na Tunísia, 21,3% no Brasil e 18% na Colômbia.

Os compostos majoritários e minoritários apresentaram também atividade contra formas de *Leishmania infantum* (Tabela 2), porém os valores apresentados de  $CI_{50}$  foram mais elevados do que os valores apresentados pelos seus óleos essenciais, mostrando a sua eficácia menor. Constituintes com 1,8-Cineol (MACHADO *et al.*, 2012), Linalol e Limoneno (LEAL *et al.*, 2013) apresentaram valores de  $CI_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$  sendo os mais ineficazes comparado aos outros compostos apresentados na tabela. Contudo, o constituinte  $\beta$ -cariofileno (ESSID *et al.*, 2015) e a Timoquinona (MAHMOUDVAND *et al.*, 2015) apresentaram os melhores valores de  $CI_{50}$  contra as formas de *L. infantum*, 1,06  $\mu\text{g/mL}$  e 1,47  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (Tabela 2).

Tabela 1 – Óleos essenciais de plantas avaliados sobre formas evolutivas de *Leishmania (Leishmania) infantum*

Espécie	Família	Parte usada	Origem da planta	Composto majoritário	CI <sub>50</sub> Promastigotas	CE <sub>50</sub> Amastigotas	Referências
<i>Vernonia brasiliiana</i> Less	Asteraceae	Folhas	Brasil	$\beta$ -Cariofileno	39,01 $\mu$ g/mL	NI	MONDÉGO-OLIVEIRA et al. (2021)
<i>Thymus capitellatus</i> Hoffmanns. & Link.	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	1,8-Cineol e borneol	37 $\mu$ g/mL	NI	MACHADO et al. (2014)
<i>Copaifera</i> sp	Fabaceae	NI	Brasil	NI	18 $\mu$ g/mL	NI	DE MORAES et al. (2018)
<i>Carapa guianensis</i> Aublet	Meliaceae	NI	Brasil	NI	366 $\mu$ g/mL	NI	DE MORAES et al. (2018)
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.	Asteraceae	Partes aéreas	Tunisia	NI	68 $\mu$ g/mL	NI	ALOUI et al. (2016)
<i>Artemisia campestris</i> L.	Asteraceae	Partes aéreas	Tunisia	$\beta$ -Pino	44 $\mu$ g/mL	NI	ALOUI et al. (2016)
<i>Nectandra gardneri</i> Meisn.	Lauraceae	casca do caule ou folhas	Brasil	Intermediol	NI	2.7 $\mu$ g / mL	BOSQUIRO LI et al. (2017)
<i>Nectandra megapotamica</i> (Spreng.) Mez	Lauraceae	casca do caule ou folhas	Brasil	$\alpha$ -Asarona	NI	12.50 $\mu$ g / mL	BOSQUIRO LI et al. (2017)
<i>Nectandra hihua</i> (Ruiz & Pav.) Rohwer.	Lauraceae	casca do caule ou folhas	Brasil	Biciclogerma creno	NI	0.20 $\mu$ g / mL	BOSQUIRO LI et al. (2017)
<i>Nectandra amazonum</i> Nees.	Lauraceae	casca do caule ou folhas	Brasil	$\beta$ -Cariofileno	NI	31.9 $\mu$ g / mL	BOSQUIRO LI et al. (2017)
<i>Mentha pulegium</i> L.	Lamiaceae	Partes aéreas	Marrocos	Pulegona	2 $\mu$ g/mL	NI	BOUYAHYA et al. (2017)
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	Partes aéreas	Marrocos	1,8-Cineol	1,2 $\mu$ g/mL	NI	BOUYAHYA et al. (2017)
<i>Ruta chalepensis</i> L.	Rutaceae	Partes aéreas	Tunisia	2-Undecanona	1,13 $\mu$ g/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Thymus hirtus</i> sp. <i>algeriensis</i> Boiss. et Reut.	Lamiaceae	Partes aéreas	Tunisia	Linalol	0,25 $\mu$ g/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	Partes aéreas	Tunisia	NI	3.05 $\mu$ g/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Pituranthos tortuosus</i> (Desf.) Benth. & Hook.	Apiaceae	Partes aéreas	Tunisia	NI	0,66 $\mu$ g/mL	NI	AHMED et al. (2011)

<i>Cyperus rotundus</i> L.	Cyperaceae	Partes aéreas	Tunísia	NI	0,55 µg/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Teucrium alopecurus</i> de Noe	Lamiaceae	Partes aéreas	Tunísia	NI	0,3 µg/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Tetraclinis articulata</i> (Vahl) Mast	Cupressaceae	Partes aéreas	Tunísia	NI	3,5 µg/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Pinus halepensis</i> (Mill.)	Pinaceae	Partes aéreas	Tunísia	NI	1,92 µg/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Lavandula multifida</i> L.	Lamiaceae	Partes aéreas	Tunísia	NI	>8 µg/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	Partes aéreas	Tunísia	NI	0,68 µg/mL	NI	AHMED et al. (2011)
<i>Piper aduncum</i> var. <i>ossanum</i>	Piperaceae	Folhas	Cuba	Piperitona	NI	32.5 µg / mL	GUTIÉRREZ et al. (2016)
<i>Matricaria recutita</i> L.	Asteraceae	Flores	Tunísia	(-)-α-Bisabolol	10,4 µg/mL	1,3 µg / mL	HAJAJI et al. (2018)
<i>Myrciaria plinioides</i> D	Myrtaceae	Folhas	Brasil	Espatuleno	101.50 µg/mL	NI	KAUFFMANN et al. (2019)
<i>Piper auritum</i> Kunth	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Safrol	>100 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper bredemeyeri</i> Jacq.	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	β-Pineno	>100 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper bogotense</i> C.DC.	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Sesquisabineno trans-hidratado	>100 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper marginatum</i> Jacq.	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Sesquiterpeno oxigenado I, C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	88,70 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper divaricatum</i> G.Mey.	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	1,8- Cineol	73,29 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper</i> cf. <i>brachypodon</i> var. <i>hirsuticaule</i> Yunck	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Germacreno D	93,60 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper obrutum</i> Trel. & Yunck	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Linalool	35,87 µg/mL	89.02 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper septuplinervium</i>	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	δ- Cadineno	30,05 µg/mL	64.80 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper lancifolium</i> Desv. ex Ham.	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Cariofileno	37,81 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper brachypodom</i>	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Trans-β-cariofileno	23,43 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Piper</i> var. <i>brachypodon</i> (Benth.) C. DC	Piperaceae	Partes aéreas	Colômbia	Trans-β-cariofileno	23,68 µg/mL	>100 µg / mL	LEAL et al. (2013)
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	Poaceae	Partes aéreas	Angola	Mirceno e citral	25 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2012)
<i>Nigella sativa</i> L.	Ranunculaceae	Sementes	Irã	Mirceno e citral	11,7 µg/mL	NI	MAHMOUDVAND et al. (2015)
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Amaranthaceae	NI	Cuba	Ascaridol, carvacrol e óxido de cariofileno	3,7 µg/mL	4.6 µg / mL	MONZOTE et al. (2014)
<i>Piper aduncum</i> L.	Piperaceae	Partes aéreas	Cuba	Piperitona	NI	8.1 µg / mL	MONZOTE et al. (2017)

<i>Vernonia polyanthes</i> (Spreng.) Less.	Asteraceae	Folhas	Brasil	Mirceno	19,4 µg/mL	NI	MOREIRA et al. (2017)
<i>Piper tuberculatum</i> Jacq.	Piperaceae	Frutas	Brasil	β-Pineno	133,97 µg/mL	NI	SALES et al. (2018)
<i>Eugenia gracillima</i> Kiaersk	Myrtaceae	Folhas	Brasil	Germacreno D	71,41 µg/mL	NI	SAMPAIO et al. (2019)
<i>Pulicaria vulgaris</i> Gaertn.	Asteraceae	Partes aéreas	Irã	Timol	233,65 µg/mL	NI	SHARIFI-RAD et al. (2018)
<i>Guatteria australis</i> A.St.-Hil	Annonaceae	Folhas	Brasil	Germacreno B	30,71 µg/mL	NI	SIQUEIRA et al. (2015)
<i>Psidium myrsinites</i> DC.	Myrtaceae	Folhas	Brasil	Rspatulenol, b-cariofileno e viridiflorol	429,7 µg/mL	NI	VANDESMET et al. (2020)
<i>Crithmum maritimum</i> L.	Apiaceae	Partes aéreas	Portugal	g-Terpineno	136 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Cymbopogon citratus</i> (D.C.) Stapf.	Poaceae	Partes aéreas	Portugal	Geranial	31 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Distichoselinum tenuifolium</i> (Lag.) F.García Mart. & Silvestre. I	Apiaceae	Partes aéreas	Portugal	Mirceno	321 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Eryngium maritimum</i> L.	Apiaceae	Partes aéreas	Portugal	Germacreno D	211 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Cupressaceae	Folhas	Portugal	α -Pineno	150 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Lavandula viridis</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	1,8-Cineol	279 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Lippia graveolens</i>	Verbenaceae	Partes aéreas	Portugal	Timol	193 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Mentha cervina</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	Pulegona	209 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Mentha X piperita</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	Mentol	217 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Origanum virens</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	Carvacrol	202 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Seseli tortuosum</i>	Apiaceae	Partes aéreas	Portugal	α -Pinene	153 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Syzygium aromaticum</i>	Myrtaceae	Partes aéreas	Portugal	Eugenol	238 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Thymbra capitata</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	Carvacrol	142 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Thymus capitelatus</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	1,8-Cineol	46 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Thymus mastichina</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	1,8-Cineol	159 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Thymus zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Portugal	Acetato de geranil	174 µg/mL	NI	MACHADO et al. (2010)
<i>Piper angustifolium</i> Lam.	Piperaceae	Folhas	Brasil	Espatulenol	1,43 µg/mL	NI	BOSQUIROLI et al. (2015)
<i>Artemisia sieberi</i> Besser.	Asteraceae	Ni	Irã	NI	20 µg/mL	NI	TABARI et al. (2016)
<i>Tunisian chamomile</i> ( <i>Matricaria recutita</i> L.)	Asteraceae	Flores	Tunisia	α-Bisabolol	10,4 µg/mL	NI	HAJAJI et al. (2018)
<i>Croton rhamnifolioides</i> Pax. & K. Hofm	Euphorbiaceae	Folhas	Brasil	1,8-Cineol	5,69 µg/mL	NI	ALCANTARA et al. (2021)

Fonte: Autoria própria

Tabela 2 – Constituintes de óleos essenciais avaliados sobre formas evolutivas de *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum*

<https://doi.org/10.53924/biomas1.01>



Constituintes	CI <sub>50</sub> sobre <i>L. infantum</i>	Referências
$\beta$ -cariofileno	1,06 $\mu\text{g/mL}$	ESSID et al. (2015)
1,8-cineol	> 100 $\mu\text{g/mL}$	MACHADO et al. (2012)
$\alpha$ -Pineno	45,94 $\mu\text{g/mL}$	LEAL et al. (2013)
Linalool	> 100 $\mu\text{g/mL}$	LEAL et al. (2013)
trans- $\beta$ -cariofileno	24,02 $\mu\text{g/mL}$	LEAL et al. (2013)
Mirceno	164 $\mu\text{g/mL}$	MACHADO et al. (2012)
Camphor	4,56 $\mu\text{g/mL}$	ESSID et al. (2015)
Carvacrol	34,08 $\mu\text{g/mL}$	ESSID et al. (2015)
(-)- $\alpha$ -bisabolol	10,99 $\mu\text{g/mL}$	COLARES et al. (2013)
Eugenol	220 $\mu\text{g/mL}$	SILVA et al. (2017)
Limoneno	> 100 $\mu\text{g/mL}$	LEAL et al. (2013)

Fonte: Autoria própria

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na busca por um tratamento alternativo para as leishmanioses, os óleos essenciais têm demonstrado promissora atividade anti-*Leishmania infantum*. Essa revisão de literatura demonstrou o estudo de 69 óleos essenciais com atividade contra *L. infantum*. Além disso, essas substâncias apresentaram melhor atividade quando comparado ao composto majoritário isolado.

Estes achados representam a importância de desenvolver um tratamento alternativo a base de óleos essenciais com baixo custo e sem a necessidade de realizar o isolamento do composto ativo, uma vez que é um processo caro. A descoberta de novos compostos naturais leishmanicidas é de suma importância diante do aumento da incidência de leishmaniose e das atuais dificuldades de tratamento. As plantas e seus compostos secundários, como os óleos essenciais são uma fonte promissora para a descoberta de novos agentes ativos e formulação de protótipos para potenciais drogas.

### REFERÊNCIAS

AHMED, S. B. H.; SGHAIER, R. M.; GUESMI, F.; KAABI, B.; MEJRI, M.; ATTIA, H.; LAOUINI D.; SMAALI, I. Evaluation of antileishmanial, cytotoxic and antioxidant activities of essential oils extracted from plants issued from the leishmaniasis-endemic region of Sned (Tunisia). **Natural Product Research**. v. 25, n. 12, p. 1195-1201, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.534097>

ALLOUI, Z.; MESSAOUD, C.; HAOUES, M.; NEFFATI, N.; JAMOSSI, I. B.; ESSAFI-BENKHADIR, K. E. Asteraceae *Artemisia campestris* and *Artemisia herba-alba* essential oils trigger apoptosis and cell cycle arrest in *Leishmania infantum* promastigotes. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2016, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9147096>

ALCÂNTARA, I. S.; MARTINS, A. O. B. P. B.; DE OLIVEIRA, M. R. C.; CORONEL, C.; GOMEZ, M. C. V.; ROLÓN, M.; DE MENEZES, I. R. A. Cytotoxic potential and antiparasitic activity of the *Croton rhamnifolioides* Pax leaves. & K. Hoffm essential oil and its inclusion complex (EOCr/ $\beta$ -CD). **Polymer Bulletin**, p.1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03556-6>

ANDRADE, M. A.; AZEVEDO, C. DOS S.; MOTTA, F. N.; SANTOS, M. L.; SILVA, C. L.; SANTANA, J. M.; BASTOS, I. M. D. Essential oils: in vitro activity against *Leishmania amazonensis*, cytotoxicity and chemical composition. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 16(1), 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1401-9>

AZIZ Z. A. A.; AHMAD A.; SETAPAR S. H. M.; KARAKUCUK A.; AZIM M. M.; LOKHAT D.; RAFATULLAH M.; GANASH M.; KAMAL M. A.; ASHRAF G. M. Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review. **Current Drug Metabolism** v. 19, p.1100-1110, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200219666180723144850>

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils— a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>

BERBERT, T. R. N.; MELLO, T. F. P.; WOLF NASSIF, P.; MOTA, C. A.; SILVEIRA, A. V.; DUARTE, G. C.; SILVEIRA, T. G. V. Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. **Dermatology Research and Practice**. v. 2018, p. 1-21, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9014726>

BORGES, A. R.; AIRES, J. R. A.; HIGINO, T. M. M.; MEDEIROS, M. G. F.; CITÓ, A. M. DAS G. L., LOPES, J. A. D., & FIGUEIREDO, R. C. B. Q. Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. **Experimental Parasitology**, v. 132, n. 2, p. 123–128, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.06.003>.

BOSQUIROLI L. S. S.; FERREIRA A. C. S.; FARIAS K. S.; DA COSTA E. C.; MATOS M. F. C.; KADRI M. C. T.; RIZK Y. S.; ALVES F. M.; PERDOMO R. T.; CAROLLO C. A.; DE ARRUDA C. C. P. In Vitro antileishmania activity of sesquiterpene-rich essential oils from *Nectandra* species. **Pharmaceutical Biology**. V.55, p. 2285-2291, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1407803>

BOSQUIROLI, L. S. S.; DEMARQUE, D. P.; RIZK, Y. S.; CUNHA, M. C.; MARQUES, M. C. S.; MATOS, M. DE F. C.; ARRUDA, C. C. P. In vitro anti-*Leishmania infantum* activity of essential oil from *Piper angustifolium*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 2, p. 124-128, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.03.008>

BOUYAHYA, A.; ET-TOUYS, A.; BAKRI, Y.; TALBAUI, A.; FELLAH, H.; ABRINI, J.; DAKKA, N. Chemical composition of *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and their antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities. **Microbial Pathogenesis**. v. 111, p. 41-49, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.015>

BOZKURT T.; GULNAZ O.; KAÇAR Y. A. Chemical composition of the essential oils from some citrus species and evaluation of the antimicrobial activity. **IOSR, Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technnology**. v. 11, p. 29-33, 2017. DOI: <http://doi.org/110.9790/2402-1110032933>

BRITO, M. E. F.; DE ANDRADE, M. S.; TORRES, F. D., RODRIGUES, E. H. G.; CAVALCANTI, M. P.; ALMEIDA, A. M. P; BRANDÃO FILHO, S. P. Cutaneous leishmaniasis in northeastern Brazil: a critical appraisal of studies conducted in State of Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 425–429, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012005000006>

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 393, n. 10174, p. 872-873, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31204-2)

CARVALHO, C. E. S.; SOBRINHO-JUNIOR, E. P. C.; BRITO, L. M.; NICOLAU, L. A. D.; CARVALHO, T. P.; MOURA, A. K. S.; RODRIGUES, K. A. F.; CARNEIRO, S. M. P.; ARCANJO, D. D. R.; CITÓ, A. M. G. L.; CARVALHO, F. A. A. Anti-Leishmania activity of essential oil of *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All.: Composition, cytotoxicity and possible mechanisms of action. **Experimental Parasitology**, v. 175, p. 59-67, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2017.02.012>

COLARES, A. V.; ALMEIDA-SOUZA, F.; TANIWAKI, N. N.; SOUZA, C. S. F.; DA COSTA, J. G. M.; CALABRESE, K. S.; SILVA, A. A. L. *In vitro* antileishmanial activity of essential oil of *Vanillosmopsis arborea* (Asteraceae) Baker. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2013, p. 1-7, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/727042>

DE MEDEIROS, M. DAS G. F.; DA SILVA, A. C.; CITÓ, A. M. DAS G. L.; BORGES, A. R.; DE LIMA, S. G.; LOPES, J. A. D.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q. In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitology International**, 60(3), 237–241, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2011.03.004>

DE MORAES, A. R. D. P.; TAVARES, G. D., ROCHA, F. J. S.; DE PAULA, E.; Giorgio, S. Effects of nanoemulsions prepared with essential oils of copaiba-and andiroba against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* infections. **Experimental Parasitology**. v. 187, p. 12-21, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.03.005>

ESSID, R.; RAHALI, F. Z.; MSAADA, K.; SGHAIR, I.; HAMMAMI, M.; BOURATBINE, LIMAM, F. Antileishmanial and cytotoxic potential of essential oils from medicinal plants in Northern Tunisia. **Industrial Crops and Products**, v. 77, p. 795-802, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.09.049>

FARIAS-JUNIOR, P. A.; RIOS, M. C.; MOURA, T. A.; ALMEIDA, R. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; FERNANDES, R. P. M.; SCHER, R. Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Biological Research**, v. 45, n. 4, p. 399-402, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0716-97602012000400012>

FIRENZUOLI F.; JAITAK V.; HORVATH G.; HENRI I.; BASSOLÉ N.; SETZER W. N.; GORI L. Essential Oils: New Perspectives in Human Health and Wellness. **Hindawi Publishing Corp.**, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/467363>

GARCIA, M. C. F.; SOARES, D. C.; SANTANA, R. C.; SARAIVA, E. M.; SIANI, A. C.; RAMOS, M. F. S.; DANELLI, M. D. G. M.; SOUTO-PADRON, T. C.; PINTO-DA-SILVA, L. H The in vitro antileishmanial activity of essential oil from *Aloysia gratissima* and guaiol, its major sesquiterpene against *Leishmania amazonensis*. **Parasitology**, v. 145, n. 9, p. 1219-1227, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182017002335>

GOMEZ, M. C. V.; ROLÓN, M.; CORONEL, C.; CARNEIRO, J. N. P.; dos SANTOS, A. T. L.; ALMEIDA-BEZERRA, J. W.; MENEZES, S. A.; SILVA, L.E.; COUTINHO, H. D. M.; AMARAL, W.; RIBEIRO-FILHO, J.; MORAIS-BRAGA, M. F. B. Antiparasitic effect of essential oils obtained from two species of Piper L. native to the Atlantic forest. **Biocatalysis and**

**Agricultural Biotechnology**, 32, 101958, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbab.2021.101958>

GUTIÉRREZ, Y.; MONTES, R.; SCULL, R.; SÁNCHEZ, A.; COS, P.; MONZOTE, L.; SETZER, W. N. Chemodiversity associated with cytotoxicity and antimicrobial activity of *Piper aduncum* var. *ossanum*. **Chemistry & Biodiversity**. v. 13, n. 12, p. 1715-1719, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600133>

GURIB-FAKIM, A. (ED.). Novel plant bioresources: applications in food, medicine and cosmetics. **John Wiley & Sons**, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118460566>

HAJAJI, S.; SIFAOU, I.; ARENCIBIA, L. A.; BATLLE, M. R.; JIMÉNEZ, I. A.; BAZZOCCHI, I. L. Leishmanicidal activity of  $\alpha$ -bisabolol from Tunisian chamomile essential oil. **Parasitology Research**. v. 117, n. 9, p. 2855-2867, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-5975-7>

HUSEIN-ELAHMED, H.; GIELER, U.; STEINHOF, M. Evidence supporting the enhanced efficacy of pentavalent antimonials with adjuvant therapy for cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 10, p. 16333, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16333>

KAUFFMANN, C.; GIACOMIN, A. C.; AROSSI, K.; PACHECO, L. A.; HOEHNE, L.; FREITAS, E.M. D.; MACHADO, G. M. C.; CAVALHEIRO, M. M. C.; GNOATTO, S. C. B.; ETHUR, E.M. Antileishmanial in vitro activity of essential oil from *Myrciaria plinioides*, a native species from Southern Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 55, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000217584>

KVIST, L. P.; CHRISTENSEN, S. B.; RASMUSSEN, H. B.; MEJIA, K.; GONZALEZ, A. Identification and evaluation of Peruvian plants used to treat malaria and leishmaniasis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, n. 3, p. 390-402, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.01.020>

LE, T.; BEAUFAY C.; BONNEAU N.; MINGEOT-LECLERCQ M.; QUETIN-LECLERCQ, J. Anti-protozoal activity of essential oils and their constituents against *Leishmania*, *Plasmodium* and *Trypanosoma*. **Phytochimie**, v. 1, p. 1-33, 2018.

LEAL, S. M.; PINO, N.; STASHENKO, E. E.; MARTÍNEZ, J. R.; ESCOBAR, P. Antiprotozoal activity of essential oils derived from *Piper* spp. grown in Colombia. **Journal of Essential Oil Research**. v. 25, n. 6, p. 512-519, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2013.820669>

LUNA, E. C.; LUNA, I. S.; SCOTTI, L.; MONTEIRO, A. F. M.; SCOTTI, M. T.; DE MOURA, R. O.; MENDONÇA, F. J. B. Active Essential Oils and Their Components in Use against Neglected Diseases and Arboviruses. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v. 6587150, p. 52, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6587150>

MACHADO, M.; DINIS, A. M.; SANTOS-ROSA, M. S.; ALVES, V.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C.; SOUSA, M. C. Activity of *Thymus capitellatus* volatile extract, 1, 8-cineole and borneol against *Leishmania* species. **Veterinary Parasitology**. v. 200, n. 1-2, p. 39-49, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.11.016>

MACHADO, M.; PIRES, P.; DINIS, A. M.; SANTOS-ROSA, M. S.; ALVES, V.; SALGUEIRO, L.; SOUSA, M. C. Monoterpenic aldehydes as potential anti-*Leishmania* agents: activity of *Cymbopogon citratus* and citral on *L. infantum*, *L. tropica* and *L. major*. **Experimental Parasitology**. v. 130, n. 3, p. 223-231, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.12.012>

MACHADO, M.; SANTORO, G.; SOUSA, M. C.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C. Activity of essential oils on the growth of *Leishmania infantum* promastigotes. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 3, p. 156-160, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/ffj.1987>

MAHMOUDVAND, H.; TAVAKOLI, R.; SHARIFIFAR, F.; MINAIE, K.; EZATPOUR, B.; JAHANBAKHS, S.; SHARIFI, I. Leishmanicidal and cytotoxic activities of *Nigella sativa* and its

active principle, thymoquinone. **Pharmaceutical Biology**. v. 53, n. 7, p. 1052-1057, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.957784>

MESQUITA, P.; OLIVEIRA, P. J.; GONÇALVES, L.; PROVIDÊNCIA, L. A. Mitocôndrias: que papel na isquemia, reperfusão e morte celular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v. 22, p. 233-254, 2013.

MOKNI M. Leishmanioses cutanées [Cutaneous leishmaniasis]. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**. v. 146, p. 232-246, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.02.002>

MONDÊGO-OLIVEIRA R.; SOUSA J. C. S.; MORAGAS-TELLIS C. J.; DE SOUZA P. V. R.; CHAGAS M. D. S. S., BEHRENS M. D., HARDOIM D. J., TANIWAKI N. N., CHOMETON T. Q., BERTHO A. L., CALABRESE K. D. S., SOUZA F. A., SILVA A. L. A. *Vernonia brasiliensis* (L.) Druce induces ultrastructural changes and apoptosis-like death of *Leishmania infantum* promastigotes. **Biomedicine Pharmacotherapy**. v. 133, p. 111025. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111025>

MONZOTE, L.; GARCÍA, M.; PASTOR, J.; GIL, L.; SCULL, R.; MAES, L.; GILLE, L. Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: activity against *Leishmania*, their mitochondria and other microorganisms. **Experimental Parasitology**. v. 136, p. 20-26, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.10.007>

MONZOTE, L.; SCULL, R.; COS, P.; SETZER, W. Essential oil from *Piper aduncum*: Chemical analysis, antimicrobial assessment, and literature review. **Medicines**. v. 4, n. 3, p. 49, 2017.

MOREIRA, R. R. D.; MARTINS, G. Z.; VARANDAS, R.; COGO, J.; PEREGO, C. H.; RONCOLI, G.; CAVALEIRO, C. Composition and leishmanicidal activity of the essential oil of *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae). **Natural Product Research**, v. 31, n. 24, p. 2905-2908, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines4030049>

NUNES T. A. L.; COSTA L. H.; SOUSA J. M. S.; SOUZA V. M. R.; RODRIGUES R. R. L.; VAL M. C. A.; PEREIRA A. C. T. C.; FERREIRA G. P.; SILVA M. V.; COSTA J. M. A. R.; VÉRAS L. M. C.; DINIZ R. C.; RODRIGUES K. A. F. *Eugenia piauhiensis* Vellaff. essential oil and  $\gamma$ -elemene its major constituent exhibit antileishmanial activity, promoting cell membrane damage and in vitro immunomodulation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 339, p. 109429, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109429>

PONTE-SUCRE, A.; GAMARRO, F.; DUJARDIN, J.-C.; BARRETT, M. P.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, R.; PAPADOPOULOU, B. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v. 11, e. 0006052, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006052>

RODRIGUES, K. A. F.; AMORIM, L. V.; DIAS, C. N.; MORAES, D. F. C.; CARNEIRO, S. M. P.; CARVALHO, F. A. A. *Syzygium cumini* (L.) Skeels essential oil and its major constituent  $\alpha$ -pinene exhibit anti-*Leishmania* activity through immunomodulation in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 160, p. 32-40, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.024>

ROSA, M. S.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; BIZZO, H. R.; RODRIGUES, I. A.; SOARES, R. M. A.; SOUTO-PADRON, T.; ALVIANO, C. S.; LOPES, A. H. C. S. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 6, p. 1895-1901, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.47.6.1895-1901.2003>

SANTOS, A. O.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; NAKAMURA, C. V. Effect of Brazilian copaiba oils on *Leishmania amazonensis*. **Journal of Ethnopharmacology**, 120(2), 204–208, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.007>

SALES, V. S.; MONTEIRO, A. B.; DELMONDES, G. A.; NASCIMENTO, E. P. Antiparasitic activity and essential oil chemical analysis of the *Piper tuberculatum* Jacq fruit. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR**, v. 17, n. 1, p. 268, 2018.

SAMPAIO, M. G. V.; DOS SANTOS, C. R. B.; VANDESMET, L. C. S.; DOS SANTOS, B. S.; SANTOS, I. B. S.; CORREIA, M. T.; DA SILVA, M. V. Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of *Eugenia gracillima* Kiaersk. leaves essential oil. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1644506>

SANTIN, M. R.; SANTOS, A. O.; NAKAMURA, C. V.; DIAS-FILHO, B. P.; FERREIRA, I. C. P.; UEDA-NAKAMURA, T. In vitro activity of the essential oil of *Cymbopogon citratus* and its major component (citral) on *Leishmania amazonensis*. **Parasitology research**, v. 105, n. 6, p. 1489-1496, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1578-7>

SAVOIA D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. **Journal Infection in Developing Countries**.v. 9, p. 588-96, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.6833>

SHARIFI-RAD, M.; SALEHI, B.; SHARIFI-RAD, J.; SETZER, W. N.; IRITI, M. *Pulicaria vulgaris* Gaertn. essential oil: an alternative or complementary treatment for Leishmaniasis. **Cellular and Molecular Biology**, v. 64, n. 8, p. 18-21, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2018.64.8.3>

SILVA, A.; SCHER, R.; SANTOS, F.; FERREIRA, S.; CAVALCANTI, S.; CORREA, C. DOLABELLA, S. Leishmanicidal activity and structure-activity relationships of essential oil constituents, **Molecules**, vol. 22, no. 5, p. 815, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22050815>

SILVA, C. E. L.; OYAMA, J.; FERREIRA, F. B. P.; DE PAULA LALUCCI-SILVA, M. P.; LORDANI, T. V. A.; DA SILVA, R. C. L., MONICH, M., TEIXEIRA, J. J. V. S. T.; LONARDONI, M. V. C. Effect of essential oils on *Leishmania amazonensis*: A systematic review. **Parasitology**, v. 147, n. 13, p. 1392-1407, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182020001304>

SIQUEIRA, C. A. T.; SERAIN, A. F.; PASCOAL, A. C. R. F.; ANDREAZZA, N. L.; DE LOURENÇO, C. C.; GÓIS RUIZ, A. L. T.; SALVADOR, M. J. Bioactivity and chemical composition of the essential oil from the leaves of *Guatteria australis* A. St.-Hil. **Natural Product Research**, v. 29, n. 20, p. 1966-1969, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1015017>

TABARI, M. A.; YOUSSEFI, M. R.; MOGHADDAS, E.; EBRAHIMI, M. A.; NABAVI MOUSAVI, N.; NASERI, A. Antileishmanial activity of *Artemisia sieberi* essential oil against *Leishmania infantum* in vitro. **Advanced Herbal Medicine**, v. 2, n. 2, 2016.

TISSERAND, R.; YOUNG, R. **Essential oil safety-e-book: A guide for health care professionals**. Elsevier Health Sciences, 2013.

URITU, C. M.; MIHAI, C. T.; STANCIU, G. D.; DODI, G.; ALEXA-STRATULAT, T.; LUCA, A.; LEON-CONSTANTIN, M. M.; STEFANESCU, R.; BILD, V.; MELNIC, S.; TAMBA, B. I. Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review. **Pain Research and Management**, v.2018, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7801543>

VAN GRIENSVEN J.; DIRO E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. **Infectious Disease Clinics of North America**. v. 33, p.79-99, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.005>

VANDESMET, L. C. S; ALMEIDA DE MENEZES, S.; MACHADO PORTELA, B. Y.; SAMPAIO, M. G. V.; DOS SANTOS, C. R. B.; LERMEN, V. L; CORREIA, M. T. S. Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1844688>

VICTORIA, F. N.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; JACOB, R. G.; ALVES, D.; NASCENTE, P. DA S. Essential oil of the leaves of *Eugenia uniflora* L.: Antioxidant and antimicrobial properties. **Food and Chemical Toxicology**, 50(8), 2668–2674 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.002>

WILHELM T. J. Viszerale Leishmaniose [visceral leishmaniasis]. **Der Chirurg**. v. 90, p.833-837, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-019-0994-1>

WINNACKER, M. Pinenes: abundant and renewable building blocks for a variety of sustainable polymers. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 44, p. 14362-14371, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201804009>

WINK, M. Evolutionary advantage and molecular modes of action of multi-component mixtures used in phytomedicine. **Current drug metabolism**, v. 9, n. 10, p. 996-1009, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920008786927794>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis: epidemiological situation. Disponível em <<https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>> Acesso em 23 de Setembro de 2021.

## O Uso Terapêutico do Óleo de Copaíba: Uma Revisão

Lyncon De Moraes Ulicio<sup>1</sup>, Yasmin De Medeiros Leite<sup>1</sup>,  
Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>, Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>,  
Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>1</sup>, Aline Da Silva Dos Anjos<sup>1</sup>,  
Márcia Lima Da Silva<sup>1</sup>, Lucas Gomes De Albuquerque<sup>1</sup>, Larissa Alves Da Silva<sup>3</sup>,  
Luanna De Oliveira E Lima<sup>3</sup>, Mariana Cavalcante Fonseca<sup>3</sup>,  
Rubens Da Silva Araújo<sup>3</sup>, Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>3</sup>,  
Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>4</sup>, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>4</sup>,  
Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>,  
Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>7</sup>, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>8</sup>,  
Márcia Vanusa Da Silva<sup>9</sup>, Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE

<sup>3</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

<sup>8</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>9</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

### RESUMO

A *Copaíba* é uma árvore comum na América Latina e na África Ocidental, que pode ser encontrada no Brasil nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Amazônia. Na classificação botânica, a *copaíba* pertence a família *Leguminosae*, subfamília *Caesalpinioideae* e gênero *Copaífera*. O óleo que é extraído demonstrou ter ação anti-inflamatória, cicatrização, analgésico, antibacteriano, propriedades antifúngicas e antitumorais. O presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura, apresentando o uso do óleo-resina de *Copaíba*, árvore nativa de nosso território, apontando os diversos usos na medicina popular. Os resultados demonstraram que a partir desse estudo pode-se avaliar a atividade antimicrobiana do óleo de *Copaíba*, apresentando atividade bacteriostática e fungistática. Avaliou-se o efeito fungitóxico do óleo de resina e do óleo essencial desta planta. Sugere-se que é possível extrair compostos com ação antimicrobiana de vegetais disponíveis em nossa país. São necessárias novas pesquisas referentes estas plantas medicinais de uso popular, cujas propriedades possam auxiliar em tratamentos terapêuticos e possam ser utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.

**Palavras-chave:** Copaíba. óleo. antibacteriano. antifúngico.



## 1. INTRODUÇÃO

A cada dia plantas, extratos e óleos essenciais são mais estudados por pesquisadores de diversas áreas com foco principal na saúde. Existem evidências encontradas por civilizações antigas da utilização de plantas para tratamento e cura de diversas doenças (VIDAL et al. 2019).

Entre as plantas medicinais, podemos destacar a *copaíba* que vem despertando o interesse da comunidade científica por causa de sua ação terapêutica (VIDAL et al, 2019).

O gênero *Copaifera* tem sido muitíssimo estudado taxonomicamente, ainda existem dificuldades na identificação algumas espécies. Com relação às espécies amazônicas, a falta de informações de campo e ilustrações de espécimes são as principais limitações para as descrições botânicas do grupo. Esses problemas taxonômicos têm adiado e limitando o avanço da pesquisa farmacológica e química, limitaram os usos industriais e racionais de óleos resinosos e de madeira, além de dificultar o desenvolvimento de projetos, planos de gestão sustentável e conservação de espécies comercialmente direcionadas (Trindade et al. 2018).

O óleo de *copaíba* não era usado para tratamento médico, mas era conhecida por ter madeira dura e forte, boa para móveis. No século 19 muitos pintores usavam o óleo da *copaíba* como componente da tinta. Parece atrasar a secagem do pintura, o que permitiu um trabalho de longo prazo. A composição da *copaíba* tem foram encontrados em muitas tintas e pintores famosos, por exemplo, Van Gogh usou para obter cores profundas e saturadas (TOBOUTI et al. 2017).

A origem do nome dessas árvores veio de línguas indígenas calibre “*tup*”: eram chamados de “*cupa-yba*”, significando o reservatório / de-postular árvore, por causa da oleorresina do tronco (ARRUDA et al. 2019).

Com a alta eficiência, baixa toxicidade e baixo custo, o uso de produtos naturais vem aumentando cada dia mais. Porém existe a necessidade de mais estudos na area para comprovação a descoberta e eficácia de novos produtos naturais com ação antimicrobiana (TOBOUTI et al. 2017).

Na classificação botânica, a *copaíba* pertence a família *Leguminosae*, subfamília *Caesalpinioideae* e gênero *Copaifera*. Algumas árvores desse gênero têm

400 anos, altura variando entre 25 e 40 m, madeira pesada, folhagem densa, flores pequenas, casca aromática, frutos secos e sementes pretas em forma de ovos. O óleo que é extraído demonstrou ter ação anti-inflamatória, cicatrização, analgésico, antibacteriano, propriedades antifúngicas e antitumorais (TOBOUTI et al. 2017).

Um dos tradicionais usos para a *Copaifera* é o óleo-resina como um agente de cicatrização de feridas. Apesar disso, existem poucos relatórios científicos comprovando a eficácia de *Copaifera* spp. Afirmando esta atividade do óleo (ARRUDA et al, 2019).

A atividade antibacteriana do óleo de copaíba afeta a integridade da parede celular bacteriana. Esta ação foi demonstrada em muitos patógenos, incluindo bactérias gram negativas e, principalmente, gram-positivas, como *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. (TOBOUTI et al. 2017).

Devido as propriedades do óleo, a *copaíba* recebeu a atenção de muitos exploradores e viajantes desde os primeiros anos de sua descoberta, especialmente como a população amazônica vinha usando-o intensamente com base em evidências empíricas (TOBOUTI et al. 2017).

Na região amazônica do Brasil, pessoas consideram a *copaíba* um importante remédios naturais da região. Várias partes e preparações da planta são usadas na medicina popular. O óleo é usado como anti-inflamatório e anticoncepcional por índios da Amazônia brasileira. É usado em massagens na cabeça para curar paralisia, dores e convulsões. Populares da região recomendam embeber uma bola de algodão em óleo e colocar sobre úlceras, tumores ou urticária. No norte do Brasil, a prática de aplicar do óleo diretamente na garganta é comum para tratar infecções de garganta (Trindade et al. 2018).

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão de literatura, apresentando o uso do óleo-resina dessa árvore nativa de nosso território, apontando os diversos usos na medicina popular.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Óleo de Copaíba

A *Copaíba* é uma árvore comum na América Latina e na África Ocidental, que pode ser encontrada no Brasil nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Amazônia. Tais plantas chegam a viver cerca de 400 anos, atingem uma altura entre 25 e 40 metros. Da árvore da copaíba, é extraído um óleo-resina, de cor que varia do amarelo dourado ao marrom, dependendo da espécie. Este óleo-resina é utilizado desde a chegada dos portugueses ao Brasil na medicina tradicional folclórica e florestal para diversos fins, e é hoje um dos mais relevantes produtos naturais amazônicos comercializados e exportados para os Estados Unidos, França, Alemanha e Inglaterra (VIDAL et al,2019).

A estrutura química dos componentes óleo-resina, assim como o óleo obtido das sementes, é formada por vários *diterpenos*, *sesquiterpenos* e *ácido poliláctico* responsáveis pelo efeito analgésico, anti-inflamatório, antisséptico e cicatrizante. De acordo com a literatura, uma variedade de propriedades terapêuticas associadas ao uso de óleo-resina de copaíba estão relacionadas além daquelas já mencionadas, tais como ação antisséptica, antibacteriana, germicida, antitumoral, analgésica, diurética e expectorante (VIDAL et al,2019).

### 2.2. Ação Antibacteriana do Óleo

Testes têm sido realizados em ensaios laboratoriais com finalidade de comprovar ação antibacteriana da copaíba em bactérias formadoras da placa dental. A utilização do óleo de copaíba sobre as bactérias formadoras de placa dental foi comprovada recentemente em estudo realizado em cães (PIERI et al,2009).

Em 1638, quando foi descrito pela primeira vez por Marcgraf e Piso, a *copaíba* é popularmente conhecida por tratar condições como cistite, bronquite, pneumonia, diarreias, infecções de pele, como as dermatites entre outras aplicações (Trindade et al. 2018).

### 2.3. Ação Antifúngica do Óleo

As infecções fúngicas são responsáveis por altas taxas de morbimortalidade em todo mundo. Estima-se que 1,2 bilhões de pessoas sofram de infecções causadas por

fungos patogênicos. A *paracoccidioidomicose* (PCM) é uma doença causada por fungos dimórficos do gênero *Paracoccidioides*. A PCM é considerada a oitava maior causa de mortalidade entre as micoses sistêmicas, sendo responsável pela taxa de mortalidade de 1,45 casos por um milhão de habitantes. Acomete principalmente trabalhador rural e homens com idade entre 30 e 60 anos. O Brasil é responsável pela maioria dos casos de PCM com 3360 novos casos por ano (SILVA et al. 2019).

As limitações terapêuticas dos antifúngicos atualmente disponíveis contra a PCM têm motivado a busca por novos compostos, o desenvolvimento de drogas mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Além disso, a nanotecnologia tem melhorado o desempenho de compostos hidrofóbicos aumentando a estabilidade e solubilidade das moléculas, diminuindo a citotoxicidade e interações medicamentosas indesejadas (SILVA et al. 2019).

Em nossa exploração em andamento de plantas do Cerrado como fontes potenciais de novos agentes antifúngicos, selecionamos óleo de *Copaifera langsdorffii* (óleo de resina de *Copaíba*) para explorar seu potencial bioativo e testar uma formulação para aumentar a estabilidade e solubilização do óleo (SILVA et al. 2019).

#### **2.4. Recursos Terapêuticos**

Plantas com potencial terapêutico têm contribuído para o tratamento de diversas doenças. O Brasil possui a maior biodiversidade de flora do planeta, representada por biomas como Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Caatinga, Pampa e Pantanal. Diversas espécies de plantas desses ecossistemas produzem óleos naturais com alta diversidade química e potencial farmacológico, o que os torna promissores como ervas medicinais (SILVA et al. 2019).

O aumento do interesse por óleos naturais de composição química complexa, como o óleo de resina de *Copaíba*, deve-se ao seu grande potencial de desenvolvimento de fitoprodutos para aplicação nas indústrias farmacêutica, cosmética, sanitária e alimentícia. O exsudato de óleo das *leguminosas* das árvores *Copaifera* (família *Fabaceae*) é vendido nos mercados populares brasileiros como um medicamento natural para tratar inflamações e infecções associadas a doenças de pelo como eczema, psoríase e dermatites inespecíficas. Apesar dessas propriedades únicas, os óleos naturais são insolúveis em água. Assim, abordagens *in vivo* e *in vitro* e aplicações industriais relacionadas a elas são um desafio. Por outro lado, a nanotecnologia melhorou o desempenho de drogas hidrofóbicas. O encapsulamento de tais drogas em

polímeros biodegradáveis é facilmente absorvido e aumenta os efeitos biológicos, diminui a citotoxicidade, aumenta a estabilidade das moléculas e diminui as interações medicamentosas (SILVA et al. 2019).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

PAVANELLI et al (2013), a partir desse estudo avaliou-se a atividade antimicrobiana do óleo de *Copaíba* contra micro-organismos. O óleo essencial de *Copaíba* (*Copaífera langsdorffii*) apresentou atividade antibacteriana para *Escherichia coli* com diâmetro do halo de inibição igual ao do controle (25mm), podendo ser considerado um antimicrobiano eficaz. Para os micro-organismos *S.aureus*, *B.subtillis* e *C.albicans* este óleo apresentou atividade bacteriostática e fungistática, devido a formação de halos de inibição de 16mm, 17mm e 12mm, respectivamente (PAVANELLI et al. 2013).

Os resultados sugerem que é possível extrair compostos com ação antimicrobiana de vegetais disponíveis em nosso país. Entretanto, devem ser investigadas formas de extração mais eficazes para maximizar o aproveitamento dos compostos alvo (PAVANELLI et al. 2013).

A partir deste estudo avaliou-se o efeito fungitóxico do óleo de resina e do óleo essencial da *Copaíba*. Quanto aos efeitos fungitóxicos do óleo resina e do óleo essencial de *Copaífera multijuga* Hayne, sobre a germinação de esporos das cepas de *A.flavus*, *A.niger*, *A.tamarii*, *A.tamarii*, *A.terreus*, e nas divisões das células de *C.guilliermondii*, *C.tropicallis* e *C.parapsilosis*, observou-se a formação de tapete fúngico contínuo sobre todas as placas sendo visualizada a formação de halos em torno dos discos de papel contendo, tanto o óleo essencial quanto o óleo de resina (DEUS et al. 2011).

Os resultados foram comparados com o *nitrato de miconazol* nas mesmas condições que as amostras, com concentração mínima de 1,6 mg mL<sup>-1</sup>, o que corresponde a 32 mg de óleo essencial por disco de papel (DEUS et al. 2011).

Todos os microorganismos utilizados por OLIVEIRA et al (2020), eram multirresistentes, isolados e analisados, foram positivos para a detecção da enzima *beta-lactamase*. Os resultados obtidos avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo de copaíba usando o disco de difusão.

A atividade antimicrobiana variou com a diluição do óleo, e em concentrações de 25% a 3,12% (v / v) halos de inibição de crescimento foram observados principalmente

para *E. faecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. Já para *S. aureus* foi observado halos de inibição usando concentrações de óleo de copaíba de 50 e 25%. *Klebsiella pneumoniae* e *Bacillus subtilis* eram resistentes a todas as concentrações de óleo de copaíba (OLIVEIRA et al. 2020).

Ao avaliar o crescimento micelial do *Sclerotium rolfsii* observou-se uma redução significativa conforme se aumentou a concentração do óleo de copaíba, indicando sua ação fungistática (SOUZA et al, 2019).

Com base nos resultados obtidos, pode-se constatar que o óleo de copaíba natural apresentou potencial de inibição do crescimento bacteriano sobre as cepas padrão de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 24922, sendo a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 resistente ao óleo na concentração de 150 microlitros da solução. A atividade antimicrobiana variou de acordo com a diluição do óleo, sendo que nas concentrações de 100% a 3,1% houve inibição dos patógenos avaliados (PEREIRA et al. 2018).

Pode-se ainda constatar que o óleo de copaíba comercial, assim como o natural, apresentou capacidade de inibição do crescimento bacteriano sobre as cepas padrão de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* 25922. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 permaneceu resistente ao óleo na concentração de 150 µL da solução. A atividade antimicrobiana divergiu de acordo com a diluição do óleo, sendo que nas concentrações de 100% a 3,1% houve inibição das bactérias avaliadas (PEREIRA et al. 2018).

Por meio desses achados preliminares, porém promissores e são possíveis acreditar que a intensificação de estudos clínicos complementares pode ser esclarecedora quanto aos efeitos do óleo resina de copaíba e as suas capacidades medicinais, incluindo a possibilidade de evidenciar os efeitos biológicos em nível genético e a capacidade desses compostos sobre plasmídeos de resistência a drogas, colaborando assim na busca de medidas de controle da resistência aos antimicrobianos (PEREIRA et al. 2018).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O óleo essencial de *Copaíba* apresentou atividade antibacteriana satisfatória. São necessárias novas pesquisas referentes estas plantas medicinais de uso popular, cujas

propriedades possam auxiliar em tratamentos terapêuticos e possam ser utilizados como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.

O óleo essencial de *Copaifera multijuga* Hayne poderá ser um bom indicativo para estudos mais específicos nos combates à *aspergilose* ou *candidíase*.

Diante dos resultados obtidos neste estudo, conclui-se que o óleo essencial de Copaíba apresentou potencial significativo de controle para o fungo *Sclerotium rolfsii*, assim podendo observar uma grande ação inibitória contra esses micro-organismos.

De acordo com os dados do presente estudo atesta-se que o óleo de copaíba pode ser considerado uma importante fonte de compostos com ação in vitro contra bactérias como *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 25922, sendo uma possível esperança para o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes e de preço acessível (PEREIRA et al,2018).

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, G., ORLANDO, H. C. S., SCORZONI, L., PEDROSO, R. S., ABRÃO, F., CARVALHO, M. T. M., VENEZIANI, R. C. S., AMBRÓSIO, S. R., BASTOS, J. K., MENDES-GIANNINI, M. J. S., MARTINS, C. H. G., & PIRES, R. H. (2020). Brazilian copaifera species: Antifungal activity against clinically relevant candida species, cellular target, and in vivo toxicity. **Journal of Fungi**, 6(3), 1–12. Doi: 10.3390/jof6030153

ARRUDA, C., ALDANA MEJÍA, J. A., RIBEIRO, V. P., GAMBETA BORGES, C. H., GOMES MARTINS, C. H., SOLA VENEZIANI, R. C., AMBRÓSIO, S. R., & BASTOS, J. K. (2019). Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus—A review. In **Biomedicine and Pharmacotherapy** (Vol. 109, pp. 1–20). Doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.030.

SILVA, L. C., MIRANDA, M. A. C. M., FREITAS, J. V., FERREIRA, S. F. A., OLIVEIRA LIMA, E. C., OLIVEIRA, C. M. A., KATO, L., TEREZAN, A. P., RODRIGUEZ, A. F. R., FARIA, F. S. E. D. V., ALMEIDA SOARES, C. M., & PEREIRA, M. (2020). Antifungal activity of Copaíba resin oil in solution and nanoemulsion against *Paracoccidioides* spp. **Brazilian Journal of Microbiology**, 51(1), 125–134. Doi: 10.1007/s42770-019-00201-3.

DEUS, R.J.A, ALVES, C.N E ARRUDA, M.S.P Avaliação do efeito antifúngico do óleo resina e do óleo essencial de copaíba (*Copaifera multijuga* Hayne). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais** [online]. 2011, v. 13, n. 1 [Acessado 7 Agosto 2021], pp. 01-07. Doi: 10.1590/S1516-05722011000100001

FURTADO, R. A., DE OLIVEIRA, P. F., SENEDESE, J. M., OZELIN, S. D., DE SOUZA, L. D. R., LEANDRO, L. F., DE OLIVEIRA, W. L., DA SILVA, J. J. M., OLIVEIRA, L. C., ROGEZ, H., AMBRÓSIO, S. R., VENEZIANI, R. C. S., BASTOS, J. K., & TAVARES, D. C. (2018). Assessment of genotoxic activity of oleoresins and leaves extracts of six *Copaifera* species for prediction of potential human risks. **Journal of Ethnopharmacology**, 221, 119–125. Doi: 10.1016/j.jep.2018.04.002.

OLIVEIRA, L.B.S. et al. Atividade antifúngica e possível mecanismo de ação do óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* (Linn.) sobre espécies de *Candida*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais [online]**. 2016, v. 18, n. 2 [Acessado 7 Agosto 2021] , pp. 511-523. Doi: 10.1590/1983-084X/15\_222

Pereira, N. C. M., Gomes Mariscal, A., Pinheiro de Carvalho Nepoceno, K. L., Coelho Rafael Silva, V. C., Matias Fernandes, H., & Vivi, V. K. (2018). Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba natural/comercial contra cepas padrão. **Journal Health NPEPS**, 527–539. Doi: 10.30681/25261010

NATURALIS, S., BRANCO, R. (2019). Avaliação da atividade antifúngica dos óleos essenciais de andiroba e copaíba e suas diferentes combinações no controle do fungo *Sclerotium rolfsii* (Issue 1). <http://revistas.ufac.br/revista/index.php/SciNat/index>

OLIVEIRA, D. F. F., NASCIMENTO, T. P., RODRIGUES, C. H., BATISTA, J. M. S., LIU, T. P. S. L., DE MEDEIROS, E. S., MOTA, R. A., COSTA, R. M. P. B., PORTO, T. S., PORTO, C. S., & PORTO, A. L. F. (2020). Antimicrobial potential of copaiba oil (*Copaifera multijuga* hayne-leguminosae) against bubaline mastitis multiresistant isolates. **Anais Da Academia Brasileira de Ciências**, 92(4), 1–12. Doi: 10.1590/0001-3765202020200521

TRINDADE, R., SILVA, J. K., SETZER, W. N. (2018). *Copaifera* of the neotropics: A review of the phytochemistry and pharmacology. In **International Journal of Molecular Sciences** (Vol. 19, Issue 5). MDPI AG. Doi: 10.3390/ijms19051511.

TOBOUTI, P. L., DE MARTINS, T. C. A., PEREIRA, T. J., MUSSI, M. C. M. (2017). Antimicrobial activity of copaiba oil: A review and a call for further research. In **Biomedicine and Pharmacotherapy** (Vol. 94, pp. 93–99). Elsevier Masson SAS. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.092.

VIDAL, A. K. L.; SOUZA, M. L. M.; MACEDO, T. S. ; MELO, M. C. F. ; CAVALCANTE, J. O. ; ARAUJO, M. G. C. ; MELO JUNIOR, B. C. ; MATOS, F. C. M. ; CAMPOS, T. A. ; FALCÃO dos SANTOS, W ; BARUD, H. S. ; MACHADO, G. ; MELO, J. V. ; CASSILHAS, A. P. P. ; SILVA, T. G. . Copaiba Oral Hydrogel for Oral Mucositis Control - Search Note. **Global Journal of Medical Research: j dentistry & otolaryngology**, v. 19, p. 25-30, 2019. Doi:10.34257/GJMRJVOL19IS5PG25



## A Utilização dos Óleos Essenciais na Odontologia: Uma Revisão

Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>1</sup>, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>1</sup>,  
Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>, Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>,  
Larissa Alves Da Silva<sup>3</sup>, Rubens Da Silva Araújo<sup>3</sup>,  
Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>3</sup>, Luanna De Oliveira E Lima<sup>3</sup>,  
Mariana Cavalcante Fonseca<sup>3</sup>, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>4</sup>,  
Aline Da Silva Dos Anjos<sup>4</sup>, Márcia Lima Da Silva<sup>4</sup>, Lyncon De Moraes Ulicio<sup>4</sup>,  
Yasmin De Medeiros Leite<sup>4</sup>; Lucas Gomes De Albuquerque<sup>4</sup>;  
Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>,  
Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>7</sup>, Márcia Vanusa Da Silva<sup>8</sup>,  
Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>8</sup>, Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE

<sup>3</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>8</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

<sup>9</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

### RESUMO

O Brasil é o país com maior diversidade de plantas nativas do mundo distribuída por seis grandes biomas nacionais (Amazônia, Caatinga, Cerrados, Mata Atlântica, Pantanal e Pampas). Nas últimas décadas, tem aumentado a procura por medicamentos alternativos, sendo principalmente originários de extratos naturais. Os óleos essenciais são substâncias naturais complexas, voláteis, lipofílicas e de baixo peso molecular, encontrados nas plantas aromáticas. Dentro da Odontologia, os óleos essenciais desempenham importante papel como agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos e na analgesia para a realização dos procedimentos. O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura de caráter descritivo realizado a partir de buscas de artigos científicos em bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Pubmed, Lilacs e Scielo, A cavidade bucal é uma área que pode ser amplamente beneficiada pelas pesquisas com fitoterápicos devido às ações antimicrobianas sem causar o aumento da resistência bacteriana e alteração na microbiota oral. Além disso, propriedades como controle da cárie e de gengivite em longo prazo foram constatadas, bem como atividade contra a perda progressiva de estruturas periodontais. Os estudos também observaram atividade antifúngica dos óleos essenciais, bem como ação anti-inflamatória. O Brasil possui enorme potencial para desenvolver fitoterápicos, possibilitando tratamentos alternativos para as afecções odontológicas, algumas plantas com propriedades para o desenvolvimento medicamentoso são: Cravo da Índia, Romã, Malva, Tanchagem, Amoreira, Sálvia, Camomila, Aroeira-do-sertão. Contudo, as pesquisas científicas, infelizmente, ainda são escassas sobre os benefícios dos produtos naturais nacionais para a área odontológica e elucidação de suas propriedades farmacológicas.

**Palavras-chave:** Óleos voláteis, plantas medicinais, odontologia, odontologia baseada em evidências.

## 1. INTRODUÇÃO

O Brasil é o país com maior diversidade de plantas nativas do mundo, são 46.975 espécies, dentre as quais 55% são exclusivas do território nacional. Toda essa pluralidade vegetal está distribuída por seis grandes biomas nacionais (Amazônia, Caatinga, Cerrados, Mata Atlântica, Pantanal e Pampas), cada qual com sua característica específica. Os biomas são regiões que compartilham de flora, fauna, condições geoclimáticas e histórias semelhantes (EMBRAPA, 2010).

A Amazônia representa o bioma mais presente no país, cobrindo cerca de 40% do território nacional, abrigando mais de 800 espécies com potencial econômico e social, bem como centenas de plantas medicinais e aromáticas (EMBRAPA, 2010).

O segundo domínio mais prevalente no Brasil é o Cerrado, este cobre aproximadamente 23% do território nacional e apresenta mais 700 espécies de plantas medicinais. Além deles, destacam-se também a Caatinga, caracterizada por apresentar um solo seco e cheio de minerais, aliado a um clima semiárido. Muitas espécies são exclusivas desse bioma que está presente, principalmente no nordeste brasileiro. A Mata Atlântica representa 10% dos domínios nacionais em extensão, e é o bioma mais ameaçado do mundo, ainda que seja um dos que apresenta a maior diversidade. Diversas espécies da região são utilizadas no âmbito medicinal (EMBRAPA, 2010).

Nas últimas décadas, tem aumentado a procura por medicamentos alternativos, sendo principalmente originários de extratos naturais, visto seus efeitos terapêuticos vantajosos *in vitro* e *in vivo*. Dessa maneira, há a utilização destes como fonte de agentes medicinais, em especial, por meio dos metabólitos secundários de óleos essenciais (BURIANE et al., 2020).

Os óleos essenciais são substâncias naturais complexas, voláteis, lipofílicas e de baixo peso molecular, encontrados nas plantas aromáticas. Na natureza, desempenham papéis biológicos e funcionais, seja contra microrganismos, na participação de interações mutualísticas ou na atração de polinizadores, por exemplo. Enquanto que como benefício à população atuam nas áreas alimentícias, farmacológica, cosmética e aromática. (ALELUIA et al., 2015; BAKKALI, et al. 2008).

Dentro da Odontologia, os óleos essenciais desempenham importante papel como agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos e na analgesia para a realização dos procedimentos. Podem ser encontrados em dentifrícios, colutórios e cimentos. Agem na prevenção da doença cárie e da doença periodontal por meio do controle do biofilme,

diminuem a citotoxicidade dos componentes nos tecidos dentinários, assim como atuam na prevenção de candidíase, auxiliando na manutenção da saúde bucal dos indivíduos (JUIZ et al., 2016; MENEZES et al, 2009; QUINTAS et al., 2015)

Em razão do aumento da resistência de patógenos, com o uso prolongado de medicamentos antimicrobianos e antifúngicos, propõem-se a utilização de substâncias antibacterianas obtidas de plantas, objetivando a redução dessa desvantagem e mais benefícios para os pacientes. (OTTO, 2010)

Em um país com enorme biodiversidade como o Brasil, ainda há um enorme distanciamento entre a oferta de plantas e o estudo científico. Esta realidade demonstra a importância de se estudar as plantas medicinais, visando seu uso como fonte de recursos terapêuticos pela ampla disponibilidade de suas moléculas, que podem vir a serem usadas na produção de novos medicamentos (RESENDE et al., 2017; WHO,2013).

O presente estudo se justifica pela relevância e atualidade da temática, ainda pouco difundida entre os cirurgiões-dentistas do país, o que poderá permitir um conhecimento mais aprofundado sobre o assunto e o desenvolvimento de uma prática odontológica de maior qualidade para a população (GONÇALVES et al., 2010)

Desse modo, o objetivo da revisão foi apresentar os diferentes óleos essenciais utilizados no campo da Odontologia e seus benefícios.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura de caráter descritivo que objetivou realizar um levantamento acerca dos óleos essenciais administrados na odontologia, suas finalidades, propriedades farmacológicas e benefícios.

O levantamento dos dados foi realizado a partir de buscas de artigos científicos em bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Pubmed, Lilacs e Scielo, utilizando como descritores os termos “*óleos essenciais*”, “*produtos biológicos*”, “*agente antimicrobianos*”, “*agente antifúngicos*”, “*odontologia*”, bem como os termos em inglês.

Para compor os resultados, foram considerados artigos científicos publicados em português e inglês, que contemplaram diretamente o objetivo do trabalho, sendo excluídos, a partir da leitura dos respectivos títulos e, posteriormente dos resumos, os trabalhos não condizentes com o propósito, estabelecidos pela pesquisa. Artigos base encontrados nas listagens de referências dos artigos foram adicionados.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Óleos essenciais são misturas complexas de substâncias voláteis oriundas de metabólitos secundários, principalmente dos terpenoides (monoterpenos e sesquiterpenos), e encontram-se em estruturas especializadas das plantas, como em células parenquimáticas ou canais oleíferos, seja nas suas folhas, ramos, raízes, rizoma, sementes, frutos, flores ou caule. Portanto, uma mesma espécie de planta medicinal pode gerar óleos essenciais que são misturas de até 60 componentes individuais (FREIRES et al., 2015; SAVIUC et al., 2015).

A composição dos óleos essenciais origina-se da síntese de reações bioquímicas, variando entre as espécies de plantas, de acordo com a sua forma de obtenção, clima, época da colheita e bioma. Esses óleos voláteis podem ser obtidos por diversos métodos, seja destilação por arraste de vapor, enfloração, extração com solventes orgânicos ou prensagem. As plantas medicinais produzem óleos como forma de defesa contra fungos e bactérias. Por esse motivo, os óleos essenciais são considerados fontes em potencial de substâncias biologicamente ativas; tendo demonstrado eficácia de valor científico contra micro-organismos (bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos, protozoários ou vírus). Essas propriedades, portanto, abrem espaço para a aplicação clínica dos óleos essenciais (SIENKIEWICZ et al., 2011).

A cavidade bucal, por ser reconhecidamente uma área de microbiota diversificada, é frequentemente associada às infecções virais, bacterianas e fúngicas. Em conjunto com a orofaringe, serve de habitat para micro-organismos como *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. A associação do *Streptococcus mutans* com a cárie dentária foi reconhecida desde 1960, sendo atualmente considerada a principal espécie habitante da cavidade bucal, encontrados em 90% dos humanos e considerado um dos primeiros patógenos envolvidos no desenvolvimento da cárie (MARSH e ZAURA, 2017). *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* completam o time de micro-organismos patógenos e oportunistas que habitam particularmente o dorso da língua. Embora não estejam diretamente associados com nenhuma doença da cavidade bucal, esses são responsáveis por situações de faringite e sepse em humanos (HAKANSSON et al., 2018).

A cavidade bucal é uma área que pode ser amplamente beneficiada pelas pesquisas com fitoterápicos. Os cirurgiões-dentistas, em cada caso individualmente, podem prescrever diversos agentes antimicrobianos, como os colutórios, dentifrícios,

géis e vernizes fluoretados. A inserção de óleos na composição de tais produtos tem sido frequente, com a obtenção de selo de aceitação na American Dental Association (ADA), demonstrando excelente tolerabilidade, segurança e eficácia nos enxaguatórios bucais. A utilização de tais colutórios, em longo prazo, não demonstrou mudança indesejável na microbiota supragengival e na susceptibilidade antisséptica, logo, não promovendo o surgimento de resistência antimicrobiana. Como exemplo de enxaguatório bucal, há o Listerine®, o qual contém óleos essenciais importantes: timol, eucaliptol e mentol (DAGLI et al., 2015; GAMBHIR, 2016, VLACHOJANNIS et al., 2016; WARNKE et al., 2006).

Comumente incorporado em produtos de higiene oral, o óleo de melaleuca (TTO – *tea-tree-oil*), apresenta um ampliado espectro antimicrobiano, anti-inflamatório e antifúngico, com comprovada atividade contra microrganismos orais. Enxaguatórios com o óleo de melaleuca na composição, além da redução do número de microrganismos, apresentam um efeito residual que leva ao controle da cárie e gengivite em longo prazo. Sua utilização em pacientes com candidíase ou estomatites gera uma melhora no quadro clínico, reduzindo um custo mais oneroso do tratamento e proporcionando bem-estar. (CASARIN et al., 2018)

Oliveira (2012) avaliou os óleos essenciais de *Thymus vulgaris*, *Hyptis spicigera*, *Cymbopogon citratus*, *Cymbopogon martinii*, *Cymbopogon flexuosus*, relacionando-os ao potencial para aplicação em terapia anticariogênica. Observou-se que todos os óleos essenciais e os terpenóides testados possuem atividade promissora frente a microrganismos cariogênicos. Além disso, os óleos essenciais de *T. vulgaris*, *H. spicigera* e *C. citratus* foram capazes de impedir a adesão de micro-organismos bucais ao esmalte dentário.

O processo inflamatório na doença periodontal, que desencadeia ativação de osteoclastos e reabsorção do osso alveolar, ao redor do elemento dentário, é desencadeado e perpetuado por periodontopatógenos, bactérias anaeróbias Gram-negativas. Juiz et al (2016) avaliaram a atividade antimicrobiana de óleos essenciais extraídos de folhas e flores de *Ocimum americanum* (Alfava-do-campo) e *Ocimum basilicum* (Manjeriço) sobre os periodontopatógenos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 43717), *Fusobacterium nucleatum* (ATCC 25586), *Porphyromonas gingivalis* (ATCC 33277) e *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285). Tais óleos essenciais foram capazes de inibir o crescimento microbiano, especialmente de *P. gingivalis*, apresentando assim atividade contra a perda progressiva de osso na doença periodontal.

As leveduras mais comuns na cavidade bucal pertencem ao gênero *Cândida*, em especial *C. albicans*. A infecção causada por estes patógenos é denominada de candidíase ou candidose, tida como a infecção oportunista predominante na mucosa oral (VIEIRA et al., 2014; MANIK e BAHL, 2017).

Menezes et al. (2009) desenvolveram pesquisa *in vitro* para avaliar a atividade antifúngica de óleos e extratos vegetais extraídos de plantas da região Amazônica e determinar a concentração inibitória mínima das espécies que apresentaram atividade antifúngica frente à cepa padrão de *Candida albicans* (ATCC 90028). Como resultado, a *Eleutherine plicata* (Marupazinho), *Psidium guajava* (Goiabeira) e *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia) apresentaram atividade antifúngica, com concentração inibitória mínima, respectivamente, de 250, 125 e 62,5 mg.mL<sup>-1</sup>

Cavalcanti et al. (2011) realizou um estudo da atividade microbiana e determinação da Concentração Inibitória Mínima sobre *Candida albicans* e *Enterococcus faecalis*, micro-organismos envolvidos na infecção do canal radicular do elemento dentário. Selecionaram os óleos essenciais de *Melaleuca alternifolia* (melaleuca), *Cymbopogon winterianus* (citronela), *Thymus vulgaris* (tomilho), *Ocimum basilicum* (manjerição), *Cymbopogon martinii* (palmarosa) e *Cinnamomum cassia* (canela-da-china). Na qual os produtos testados apresentaram efeito inibitório satisfatório sobre *E. faecalis* e *C. albicans*, destacando-se os óleos essenciais de *T. vulgaris*, *C. martinii* e *C. cassia*.

O eugenol (óleo de cravo) é amplamente utilizado na odontologia para alívio de dor devido às propriedades analgésicas dele, além de possuir propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Foi também comprovado seu efeito terapêutico contra as bactérias cariogênicas, especialmente o *Streptococcus mutans* (XU et al., 2013). Em associação com o óxido de zinco, pode ser utilizado como cimento odontológico para restaurações provisórias, no entanto, seu uso tem sido advertido devido à citotoxicidade do eugenol aos tecidos moles e dentais. Como substituto do eugenol, na formulação dos cimentos odontológicos é recomendado o óleo-resina de *Copaifera multijuga Hayne*, em decorrência da propriedade antimicrobiana e baixa toxicidade. Este óleo é extraído da Copaíba, planta amplamente utilizada na região amazônica para fins medicinais (VASCONCELOS et al, 2008).

O Brasil possui enorme potencial para desenvolver fitoterápicos, possibilitando tratamentos alternativos para as afecções odontológicas. Como apresentando, diversos estudos vêm sendo executados para avaliar espécies de plantas nessa área de

interesse, como também *Equinacea purpurea* (flor-roxa-cônica), *Lippia sidoides* (alecrim-pimenta), *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão), dentre outras. Espécies empregadas na medicina popular estão sendo submetidas a ensaios na área da Odontologia. Nesse campo, existe uma variedade importante de plantas que servem ao uso terapêutico: espécies como Cravo da Índia, Romã, Malva, Tanchagem, Amoreira, Sálvia, Camomila, Aroeira-do-sertão, dentre outras, têm indicação nos casos de gengivite, abscessos, inflamação e aftas. (MACHADO e OLIVEIRA, 2014; MEDEIROS et al., 2017; WHO,2013)

#### 4. CONCLUSÃO

A biodiversidade encontrada nos biomas brasileiros propicia o equilíbrio e estabilidade dos ecossistemas e abundância de riquezas naturais, na qual encontra-se as plantas medicinais com seus inúmeros benefícios, como forma alternativa e natural para tratamentos.

Pode-se concluir que as propriedades dos óleos essenciais corroboram para a realização de novas pesquisas sobre o estudo dos componentes ativos das plantas medicinais originárias do Brasil, para a prática odontológica. Com isso, há a possibilidade de formulação de medicamentos e compostos fitoterápicos de qualidade e validados, para a atuação de uma odontologia mais ampla, voltada a benefícios para população.

Deve-se reconhecer e incentivar pesquisas científicas, infelizmente ainda escassas, sobre os benefícios dos produtos naturais nacionais para a área odontológica e elucidação de suas propriedades farmacológicas, assim como incentivar o correto uso dessa terapia alternativa e dos produtos oriundos de seus extratos e óleos essenciais para melhora das condições de saúde e bem-estar da população.

#### REFERÊNCIAS

- ALELUIA, C.M.; PROCÓPIO, V.C.; OLIVEIRA, M.T.G.; FURTADO, P.G.S.; GIOVANNINI, J.F.G.; MENDONÇA, S.M.S. Fitoterápicos na odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 27, n.2, p. 126-134, 2015
- BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—A review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008. Doi: 10.1016/j.fct.2007.09.106.
- BURIANI, A.; FORTINGUERRA, S.; SORRENTI, V.; CAUDULLO, G.; CARRARA, M. Essential Oil Phytocomplex Activity, a Review with a Focus on Multivariate Analysis for a Network Pharmacology-Informed Phylogenomic Approach. **Molecules**, v. 25, n. 8, 1833, 16 Apr 2020. Doi: 10.3390/molecules25081833.

CAVALCANTI, Y.W.; PÉREZ, A.L.A.L.; XAVIER, G.D.R.; ALMEIDA, L.F.D. Inhibitory effect of essential oils against organisms from root canal. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 40, n. 5, p. 208-214, 2011.

CASARIN, M.; PAZINATTO, J.; SANTOS, R.C.V.; ZANATTA, F.B. Melaleuca alternifolia and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 2, p. 230-242, Feb 2018. Doi: 10.1002/ptr.5974.

DAGLI, N.; DAGLI, R.; MAHMOUD, R.S.; BAROUDI, K. Essential oils, their therapeutic properties, and implication in dentistry: A review. **Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry**. v.5, n. 5, p.335-340, 2015. Doi: 10.4103/2231-0762.165933

EMBRAPA, Recursos Genéticos e Biotecnologia. **Plantas medicinais nos biomas brasileiros**. Brasília, 2010.

FREIRES, I.A.; DENNY, C.; BENSO, B.; DE ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L. Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. **Molecules**, v.20, n. 4, p. 7329-7358, 2015. Doi: 10.3390/molecules20047329.

GAMBHIR, R.S. Herbal Formulations: The next level in oral care. **International Journal of Green Pharmacy**. v.10, n. 3, p. S114-S119, 2016. Doi:10.22377/ijgp.v10i3.697

GONÇALVES, E.M.; PORTELA FILHO, E.P.; ARAGÃO, P.R.C.; PONTE SEGUNDO, T.C.; LIMA, D.L.F. Grau de conhecimento dos cirurgiões-dentistas na prescrição de colutórios e dentifrícios. **Revista periodontia**, v. 20, n. 4, p. 51-55, 2010

HAKANSSON, A.P.; ORIHUELA, C.J.; BOGAERT, D. Bacterial-Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection. **Physiological reviews**. v. 98, n. 2, p.781-811, 2018. Doi: 10.1152/physrev.00040.2016.

JUIZ, P.J.L.; SILVA, F.; CAMPOS, M.J.A.; UETANABARO, A.P.T.; ALVES, R.J.C.; LUCCHESI, A.M. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de Ocimum Americanum e Ocimum Basilicum sobre periodontopatógenos. **Revista periodontia**, v. 26, n. 4, p.7-14, 2016.

MACHADO, A.C.; OLIVEIRA, R.C. Medicamentos Fitoterápicos na odontologia: evidências e perspectivas sobre o uso da aroeira-do-sertão (myracrodruon urundeuva alemão). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 2, p. 283-289, jun. 2014. Doi:10.1590/S1516-05722014000200018

MACHADO, B.F.M.T. **Óleos essenciais: verificação da ação antimicrobiana in vitro, na água e sobre a microbiota da pele humana** [dissertação] Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2011

MANIK, A.; BAHL, R. A review on oral candidal infection. **Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research**, v.5, n. 3, p. 54-57, 2017. Doi: 10.21276/jamdsr.2017.5.3.12

MARSH, P.D.; ZAURA, E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. **Journal of clinical periodontology**. v.44, n.18, p. S12-S22, 2017. Doi: 10.1111/jcpe.12679

MEDEIROS, P.M.; JÚNIOR, W.S.; RAMOS, M.A.; DA SILVA, T.C.; LADIO, A.H.; ALBUQUERQUE, U.P. Why do people use exotic plants in their local medical systems? A systematic review based on Brazilian local communities. **PloS one**. v.12, n. 9, p. 1-14, 2017. Doi: 10.1371/journal.pone.0185358

MENEZES, T.O.A.; ALVES, A.C.B.A.; VIEIRA, J.M.S.; MENEZES, S.A.F.; ALVEZ, B.P.; MENDONÇA, L.C.V. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepas de Cândida. **Revista de odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 184-191, 2009.



OLIVEIRA, A.C.M.; FONTANA, A.; NEGRINI, T.C.; NOGUEIRA, M.N.M.; BEDRAN, T.B.L.; ANDRADE, C.R.; SPOLIDORIO, L.C.; SPOLIDORIO, D.M.P. Emprego do óleo de Melaleuca alternifolia Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 4, p. 492-499, 2011. Doi: 10.1590/S1516-05722011000400015

OLIVEIRA, Maria Alcionéia Carvalho de. **Investigação das propriedades anticariogênicas de óleos essenciais: atividade antimicrobiana e caracterização química**. 2012. 96 f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal), Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2012.

OTTO, M. Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Annual Review of Microbiology**, v. 64. p. 143 – 162, 2010. Doi: 10.1146/annurev.micro.112408.134309

QUINTAS, V.; LÓPEZ, I.I.P.; DONOS, N.; QUINTANILLA, D.S.; ROMÁS, I. Antiplaque effect of essential oils and 0.2% chlorhexidine on *in situ* model of oral biofilm growth: A randomised clinical trial. **Plos one**, v. 10, n. 2, p 1-18, 2015. Doi: 10.1371/journal.pone.0117177

REZENDE, D.A.; SOUZA, R.V.; MAGALHÃES, M.L.; CAETANO, A.R.; CARVALHO, M.S.; SOUZA, E.C.; GUIMARÃES, L.G.; NELSON, D.L.; BATISTA, L.R.; CARDOSO, M.G. Characterization of the Biological Potential of the Essential Oils from Five Species of Medicinal Plants. **American Journal of Plant Sciences**, v. 19, n. 2, p.154-170, 2017. DOI:10.4236/ajps.2017.82012

SAVIUC, C.M.; DRUMEA, V.; OLARIU, L.; CHIFIRIUC, M.C.; BEZIRTOGLOU, E.; LAZĂR, V. Essential oils with microbicidal and antibiofilm activity. **Current Pharmaceutical Biotechnology**. v.16, n. 2, p.137-51, 2015. Doi: 10.2174/138920101602150112151549.

SIENKIEWICZ, M. et al. Antibacterial and immunostimulatory effect of essential oils. **International Review of Allergology and Clinical Immunology**, v. 17, p. 40-44, 2011.

VASCONCELOS, K.R.F., VEIGA JUNIOR, V.F., ROCHA, W.C., BANDEIRA, M.F.C.L. Avaliação *in vitro* da atividade antibacteriana de um cimento odontológico a base de óleo-resina de Copaifera multijuga Hayne. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 733-738, 2008. Doi: 10.1590/S0102-695X2008000500017

VIEIRA, D.R.; AMARAL, F.M; MACIEL, M.C.; NASCIMENTO, F.R.; LIBÉRIO, S.A.; RODRIGUES V.P. Plant species used in dental diseases: ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. **Journal of ethnopharmacology**, v.155, n.3, p.1441-9, 2014. Doi: 10.1016/j.jep.2014.07.021

VLACHOJANNIS, C.; AL-AHMAD, A.; HELLWIG, E.; CHRUBASIK, S. Listerine® products: an update on the efficacy and safety. **Phytotherapy research**. v.30, n.3, p.367-73, 2016. Doi: 10.1002/ptr.5555.

WARNKE, P.H.; SHERRY, E.; RUSSO, P.A.J.; AÇIL, Y.; WILTFANG, J.; SIVANANTHAN, S. et al. Antibacterial essential oils malodorous cancer patients: Clinical observations in 30 patients. **Phytomedicine**, v. 13, n. 7, p. 463-467, 2006. Doi: 10.1016/j.phymed.2005.09.012.

World Health Organization. Programme on Traditional Medicine. (2013). Traditional Medicine Strategy (2014-2023). Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>, acesso em julho 2021.

XU, J.S.; LI, Y.; CAO, X.; CUI, Y. The effect of eugenol on the cariogenic properties of *Streptococcus mutans* and dental caries development in rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1667-1670, Jun 2013. Doi: 10.3892/etm.2013.1066.

## Leishmaniose Visceral e Biomas do Brasil: Breve Abordagem Sobre os Avanços em Terapêutica Natural

Priscilla Elias Ferreira da Silva<sup>1</sup>  
Loren Queli Pereira<sup>2</sup>  
Helio Moraes-Souza<sup>3</sup>  
Luciana de Almeida Silva Teixeira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doutoranda no programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

<sup>2</sup>Doutoranda no programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

<sup>3</sup>Professor Titular da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

<sup>4</sup>Professora associada do Departamento de Clínica Médica e do programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

### RESUMO:

As Leishmanioses são doenças infecto parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas naturalmente por insetos fêmeas de diferentes espécies da família Phlebotominae. A Leishmaniose visceral (LV) é prevalente em 98 países, onde mais de um bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas, com risco de transmissão, com indícios e potenciais de franca propagação. Ademais, está entre as Doenças Tropicais Negligenciadas e ocupou o 3º lugar no *ranking* de mortalidade por tais doenças no Brasil entre os anos de 2000 a 2011. Foram confirmados 2.529 casos de LV humana em 2019. Analisando a viabilidade de tratamentos eficazes e com baixa toxicidade, tornam-se necessárias novas abordagens farmacológicas que visem reduzir o impacto da doença e da toxicidade terapêutica para auxiliar o profissional no direcionamento da conduta terapêutica mais segura. Nesse sentido, ganham espaço a utilização de arsenais terapêuticos baseados em extratos vegetais com potencial leishmanicida. Esse tipo de abordagem é considerada menos invasiva ao trazer benefícios ao paciente acometido, impactando positivamente no seu prognóstico. Assim, a busca por tratamento que apresente toxicidade reduzida é alvo de pesquisa em todo território nacional. Há o interesse em se estudar produtos naturais disponíveis nos biomas brasileiros, os quais aumentam as chances de encontrar substâncias que sejam úteis no desenvolvimento de novos fármacos. Desse modo, o objetivo deste capítulo é contextualizar a LV, os tipos de biomas do Brasil, e descrever uma breve abordagem sobre os avanços em terapêutica natural para seu tratamento.

**Palavras-chave:** Biomas do Brasil. Leishmanioses. Leishmaniose visceral. Terapêutica natural. Tratamento.

## 1. LEISHMANIOSE VISCERAL

As Leishmanioses são doenças infecto parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas naturalmente por insetos fêmeas de diferentes espécies da família Phlebotominae (ARAÚJO-PEREIRA et al., 2018; DA-CRUZ; PIRMEZ, 2018). Grande parte dos indivíduos são infectados em um nível subclínico, permanecendo assintomáticos (SINGH et al., 2002), já outros podem desenvolver uma das três formas clínicas da doença: visceral, cutânea ou mucosa. A ocorrência dessas formas depende da virulência e patogenicidade da espécie de *Leishmania* envolvida (AKHOUNDI et al., 2017).

Os agentes etiológicos das Leishmanioses pertencem ao filo Sarcomastigophora, subfilo Mastigophora, classe Zoomastigophora, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgêneros *Leishmania* e *Viannia*. Atualmente existem mais de 50 spp. de *Leishmania*, das quais pelo menos 21 possuem importância médica (ANVERSA et al., 2017; DA-CRUZ; PIRMEZ, 2018). A doença é considerada um problema de saúde pública que transcende limitações geográficas.

*Leishmania infantum*, do complexo *Leishmania donovani*, é o principal agente etiológico da Leishmaniose Visceral (LV) (SALOMÓN, 2021). Em 1937, Cunha e Chagas descreveram a *Leishmania chagasi* como causadora da LV. Entretanto, estudos consideram *L. chagasi* sinônimo de *L. infantum* (CUNHA E CHAGAS, 1937; SILVEIRA E CORBETT, 2010; BRASIL, 2014; PAIZ et al., 2015).

As principais características clínicas da Leishmaniose Visceral incluem febre, perda de peso progressiva, hepatoesplenomegalia e pancitopenia (SILVA E PRATA, 2018; MAIA-ELKHOURY; 2021). De acordo com Maia-Elkhoury (2021), a idade, o estado nutricional do indivíduo e as condições ambientais são fatores determinantes da gravidade de manifestações clínicas, os quais devem ser levados em consideração.

O vetor responsável pela transmissão está bem adaptado ao ambiente urbano e encontra-se disseminado em quatro das cinco regiões geográficas do Brasil: Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. O aumento na difusão e densidade dos flebotomíneos é resultado do aumento de criadouros, fontes sanguíneas, migrações humanas, desmatamentos e mudanças climáticas afetando diretamente sua dispersão (MAROLI et al., 2012; MARCONDES E ROSSI, 2013; MAIA-ELKHOURY; 2021).

Os vetores da Leishmaniose Visceral são insetos denominados flebotomíneos (subfamília Phlebotominae; ordem Díptera; subordem Nematocera; família

Psychodidae). São conhecidos popularmente, de acordo com sua ocorrência geográfica, como: mosquito palha, birigui, cangalhinha, tatuquira, asa dura, asa branca entre outros. *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* estão relacionados à transmissão da doença no Brasil. *Lu. Longipalpis* é o principal vetor de *Leishmania infantum* no país. *Lu. cruzi* foi incriminada recentemente como vetor no Estado do Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2014).

Os hospedeiros reservatórios são raposas e marsupiais que possuem hábitos sinantrópicos, podendo promover a ligação entre os ciclos silvestres e domésticos. No ciclo doméstico, o cão (hospedeiro e fonte de infecção para o vetor) é um dos alvos nas estratégias de controle da doença. Dependendo da fase da doença e das condições imunológicas, muitos cães infectados se apresentam assintomáticos. E, mesmo estando assintomáticos, serão fontes de infecção para flebotomíneos estabelecendo, portanto, importante papel na transmissão da Leishmaniose. Desse modo, o cão é considerado um reservatório relevante devido ao parasitismo dérmico intenso. No Brasil, a raposa *Lycalopex vetulus* se comporta como hospedeiro de *L. donovani* e embora não seja essencial para a manutenção e disseminação da doença, ela deve ser levada em consideração quando medidas de controle estiverem sendo delineadas (DEANE E DEANE, 1962; GONTIJO E MELO, 2004; LAISON, 2010; TRAVI et al., 2018).

Acerca da epidemiologia, a LV é prevalente em 98 países, onde mais de um bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas, com risco de transmissão e indícios e de franca propagação. Assim como a Leishmaniose cutânea (LC), a LV está entre as Doenças Tropicais Negligenciadas e ocupou o 3º lugar no *ranking* de mortalidades do Brasil de 2000 a 2011, causando mais mortes do que a Malária e a Dengue (MARTINS-MELO, 2014; REIS et al., 2017). Em 2019, mais de 90% dos novos casos notificados ocorreram em 10 países: Brasil, Etiópia, Eritreia, Índia, Iraque, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão e estima-se a ocorrência anual de 50.000 a 90.000, onde 25 a 45% são relatados à Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021). A doença é fatal em mais de 95% dos casos quando não tratada em tempo oportuno. O aumento do risco de óbito pela doença comumente está associado à anemia severa, coinfeção pelo HIV e em alguns casos, icterícia. No presente, o Brasil é responsável por mais de 2.500 casos sintomáticos de LV humana confirmados notificados em 2019, onde somente em Minas Gerais, foi reportado 304 casos (OPAS 2020; SINAN 2021).

Na busca de tratamentos eficazes e com baixa toxicidade para LV, tornam-se necessárias novas abordagens farmacológicas que visem reduzir o impacto da doença e auxiliar o profissional com critérios seguros durante a conduta terapêutica. Nesse

sentido, ganham mais visibilidade a utilização de arsenais terapêuticos baseados em extratos vegetais com potencial leishmanicida. Esse tipo de abordagem, já experimentados *in vitro*, contribuem para o aumento de um arsenal terapêutico, menos invasivo, que traga benefícios ao paciente acometido, impactando positivamente no seu prognóstico (CORTES et al., 2020; GERVAZONI et al., 2020; VANDESMET et al., 2020).

Ademais, é sabido que a investigação farmacológica de plantas medicinais que podem ser utilizadas no tratamento de doenças é considerada de fundamental importância pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O Brasil, por sua vez, comporta boa parte da biodiversidade mundial, onde é esperado que haja espécies naturais ativas contra as Leishmanioses (OLIVEIRA et al., 2013).

## 2. BIOMAS BRASILEIROS E SUAS CARACTERÍSTICAS

Os biomas podem ser definidos como um conjunto de ecossistemas terrestres com vegetações e fisionomia típicas, predominando determinados tipos de climas, bem como diferentes tipos de vegetação e abrangente fauna. O Brasil apresenta como principais biomas a Amazônia, a Caatinga, o Cerrado, a Mata Atlântica, o Pampa e o Pantanal (Figura 1) (IBAMA, 2004; MARTHO, 2016; IBGE, 2019).

O Bioma Amazônia ocupa cerca de 49% do território brasileiro, possui a maior floresta tropical do planeta, abrigando grande variedade da fauna e flora. O bioma é autossustentável, mantém ciclo permanente, utilizando seus próprios nutrientes. A flora catalogada abarca mais de 1,5 milhão de espécies vegetais (IBGE, 2004).

A Mata Atlântica é um bioma que ocupa em torno de 13% do território brasileiro. Atualmente é um dos mais ameaçados no Brasil, com apenas 27% de sua cobertura florestal original. Abriga uma vasta fauna e a sua flora encontra-se fragmentada em localizações de difícil acesso (IBGE, 2004).

Com grande concentração na região Nordeste, o bioma Caatinga abrange uma área em torno de 10% do território nacional. O termo “Caatinga”, segundo IBGE, é originário do tupi-guarani, que significa “mata branca”. É predominante em áreas com clima semiárido, possui espécies exclusivas. Além disso, o bioma possui vasta riqueza biológica. Tristemente, ações oriundas do desmatamento e queimadas vêm modificando as espécies vegetais nativas (IBGE, 2004; IBGE, 2019).

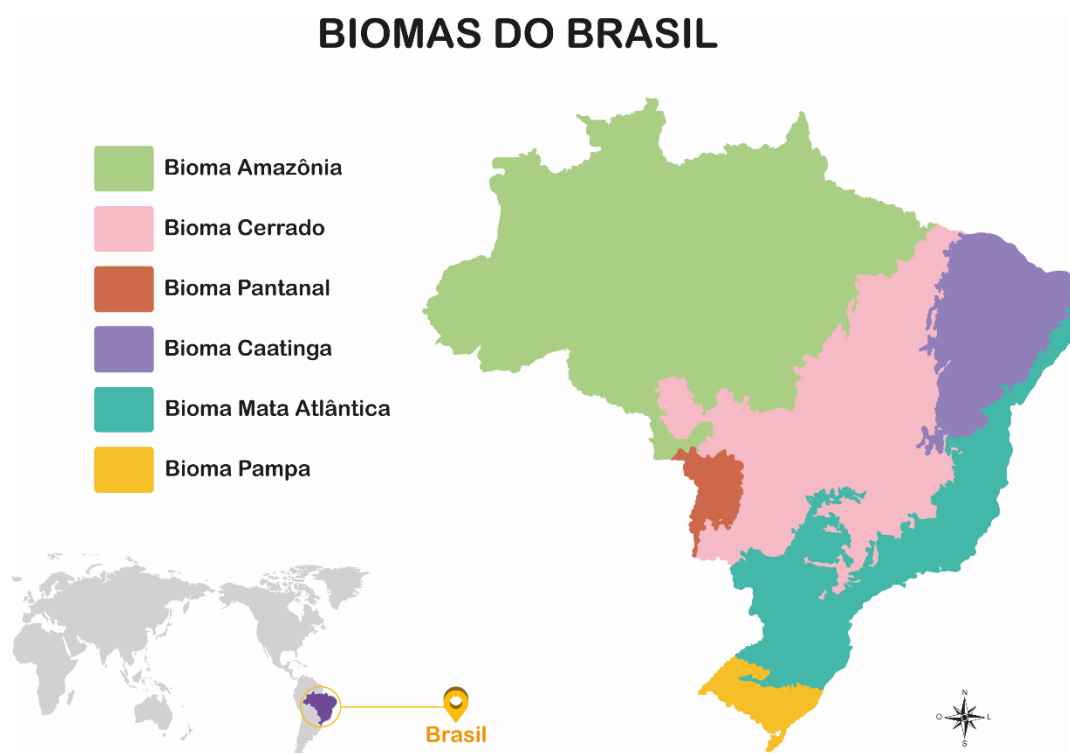
O cerrado tem ocorrência no Planalto Central Brasileiro, abarcando 24% do seu território. Conhecido mundialmente como a Savana mais rica em Biodiversidade, abriga

importantes tipologias vegetais com mais de 10.000 espécies de plantas. Assim como a Caatinga, o Cerrado também se encontra ameaçado devido a práticas ilegais de queimadas e desmatamento que alteram a rica cobertura vegetal (IBGE, 2004).

Já o Bioma Pantanal ocupa cerca de 2% do território nacional abrangendo os Estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul localizados na região Centro-Oeste. Predominam nesse bioma vegetações típicas do Cerrado e Caatinga. É conhecida também, segundo IBGE, como a maior planície inundada contínua do Planeta Terra contendo vasta fauna e flora. Atualmente, assim como os demais biomas, o Pantanal vem sofrendo com ações humanas, apesar de sua resiliência, atividades irregulares como o desmatamento têm ameaçado espécies vegetais e animais nativos dessas regiões (IBAMA, 2004; TORRECILHA et al., 2018; IBGE, 2019).

O Bioma Pampa ocupa 2% do território nacional. Ocorre mais frequentemente no Estado do Rio Grande do Sul, onde há um clima chuvoso característico, inverno rigoroso e sem período seco; influenciando diretamente a vegetação predominante nessa região. Além disso, contempla paisagens naturais de serras e planícies. Possui grande biodiversidade de fauna e flora com mais de 3.000 espécies descritas. A perda da Biodiversidade também ocorre no Pampa devido às práticas irregulares de queimadas e desmatamento realizadas pelo homem (IBGE, 2019).

Figura 1: Mapa evidenciando os Biomas Brasileiros.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

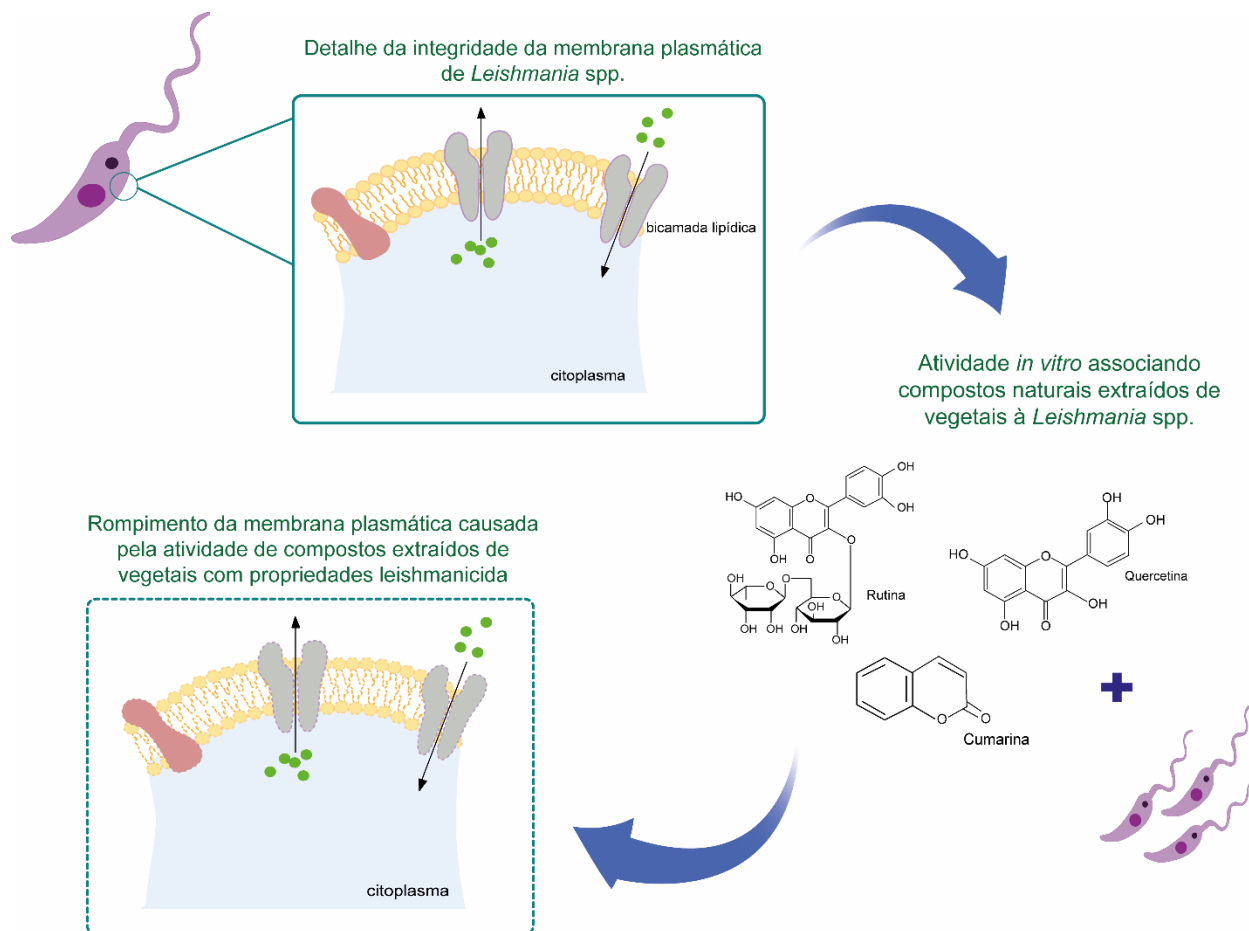
### 3. ARSENAL TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES

Diante do contexto apresentado, muitos estudos *in vitro* têm demonstrado sucesso do emprego de produtos naturais na terapêutica das Leishmanioses (ROCHA et al., 2005; CALDERON et al., 2009; JÚNIOR et al., 2016; SANTOS et al., 2019; PASSERO et al., 2021; SAKYI et al., 2021). A busca por tratamento que apresentem toxicidade reduzidas são alvos de pesquisa em todo território nacional. Essa premissa se justifica aos fármacos utilizados atualmente que, embora eficazes, apresentam-se altamente tóxicos (BAPELA; KAISE E MEYER, 2017). O interesse em estudar produtos naturais disponíveis nos biomas brasileiros aumentam as chances de encontrar substâncias que sejam úteis no desenvolvimento de novos fármacos. O foco desses trabalhos é a redução de efeitos colaterais e maior atividade anti-*Leishmania* (HUBERT et al., 2013; HELLMANN et al., 2018).

Hellmann et al. (2018), menciona em seu estudo diversos autores que utilizam espécies vegetais encontradas no Brasil que são alvos de pesquisa em atividades leishmanicidas (Figura 2). Dentre as espécies encontradas, destacam-se: *Platymiscium floribundum* com os compostos escoparona e cumarina e a *Annona muricata* com a acetogenina, corossolona e annonacinona. Ambas espécies possuem atividade leishmanicida contra *L. donovani* (VILA-NOVA et al., 2013).

Atividade semelhante pode ser encontrada também nas espécies *Piper malacophyllum* e *Lippia gracilis*. A primeira possui gibbilimbol B em seu composto (VARELA et al., 2016), alterando a permeabilidade da membrana plasmática da *L. infantum*. Já a segunda, é composta por timol,  $\beta$ -cariofileno, *p*-cimeno e carvacrol que são capazes de promover a ruptura da membrana plasmática de *L. chagasi* (DE MELO et al., 2013). A espécie vegetal *Dimorphandra gardneriana* cujos compostos rutina, quercetina e cumarina e a espécie *Platymiscium* (*P. lorimbundum*), possuem a capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE) danificando a membrana celular de *L. infantum* e *L. chagasi* (VILA-NOVA et al., 2012).

Figura 2 – Visão geral de atividade *in vitro* do potencial leishmanicida de alguns compostos naturais extraídos de vegetais associados a espécies de *Leishmania*. \*Representação esquemática



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

De acordo com Silva e colaboradores (2017), em seu trabalho de revisão da literatura sobre a atividade leishmanicida de plantas da Amazônia Brasileira, foram realizadas pesquisas dessa natureza em diversas instituições do país, onde foram encontrados e descritos resultados de 31 espécies que mostram potencial para o desenvolvimento de fitoterápicos para tratamento de Leishmanioses a curto-médio prazo. Algumas das espécies vegetais estudadas possuem histórico de uso medicinal, bem como já constituem parte de preparações farmacêuticas disponíveis no mercado.

Ainda que os estudos aqui demonstrados tenham sido realizados em condições *in vitro*, os autores demonstraram que boa parte dos mecanismos de ação evidenciados estavam associados ao estresse oxidativo da célula, alterando efetivamente o conteúdo de fagócitos. O estresse oxidativo produzido gerou espécies reativas de oxigênio que atuaram diretamente como microbicidas (VILA-NOVA et al., 2012; BECERRA et al., 2015; CARVALHO et al., 2017; HELLMANN et al., 2018; SANTOS et al., 2019).



### 3.1 Óleos essenciais

Os Óleos essenciais são definidos como compostos naturais com propriedades voláteis e aromáticas, compreendendo uma complexa mistura de metabólitos secundários como terpenos, compostos fenólicos e álcool (BAKKALI et al., 2008; FALLEH et al., 2020). A literatura demonstra que os óleos essenciais provenientes desses vegetais, possuem efeitos bactericida, fungicida, antiparasitário, antioxidantes, virucidas e também são amplamente utilizados na indústria farmacêutica e sanitária, além de forte potencial de uso na medicina (BAKKALI et al., 2008; MUTLU-INGOK et al., 2020). Com relação ao seu mecanismo de ação, observa-se que esses compostos podem afetar a membrana celular de diversos microrganismos, rompendo-a e tornando-a mais permeável. Além disso, é descrito que os óleos essenciais possuem a capacidade de interrupção dos processos de transporte de íons através da membrana plasmática e interação com outros componentes da membrana (VARELA et al., 2017; MUTLU-INGOK et al., 2020).

Essas características são fundamentais para os alvos presentes na membrana da *Leishmania*, a qual possui como componente principal o ergosterol; funcionalmente relacionado à manutenção da integridade estrutural da membrana (DINESH et al., 2017).

### 3.2 Anfotericina B

As Propriedades farmacológicas do medicamento Anfotericina B – um dos fármacos existentes atualmente para tratar a doença –, ao ser administrada no paciente acometido, favorece a criação de poros que afetam diretamente a permeabilidade da membrana, levando o parasito à morte por lise osmótica (GALEA E BROWN, 2009; Agil, 2015; ELMAHALLAWY et al., 2015; DINESH et al., 2017; GRANATO, 2017). Atualmente, a Anfotericina B constitui a segunda linha para tratamento da LV. Entretanto, devido seu custo elevado, utilizam-se outros fármacos para tratar essa protozoose. No Brasil, o medicamento de primeira escolha é o Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) (SEIFERT, 2011; BRASIL, 2014;).

Anfotericina B se configura em um antibiótico extraído da bactéria *Streptomyces nodosus* que foi isolada originalmente na Venezuela, na região do Rio Orinoco (LINKE et al., 1973). Apesar de seu amplo espectro de ação e potencial leishmanicida, o fármaco

apresenta diversos efeitos colaterais importantes, sendo o mais relatado a nefrotoxicidade (CATALÁN; MONTEJO 2006).

Em um estudo realizado por Silva et al. (2013), foram encontrados uma variedade de actinobactérias em solos mineiros, abrangendo o rico Bioma Cerrado. Dentre os achados desse estudo, destaca-se o *S. nodosus*, constituindo-se em possibilidade de isolamento de compostos bioativos que poderão ser sintetizados na produção de novos fármacos (SILVA et al., 2013).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante ressaltar que se tratando de extração de compostos vegetais e variadas metodologias utilizadas durante o processo de extração, poderão ocorrer interferências na atividade farmacológica do composto sintetizado (SANTOS et al., 2016).

Por fim, observa-se que no Brasil, populações de áreas rurais e/ou florestas utilizam a medicina popular para tratar diversas doenças infecciosas a partir da utilização de extratos de plantas nativas (CALDERON, 2009). Contudo, mesmo sendo reconhecidas, *in vitro*, diferentes propriedades farmacológicas de espécies vegetais presentes na flora brasileira, são imprescindíveis o desenvolvimento de estudos que utilizem modelos *in vivo*, que deem sustentação à sua aplicação terapêutica.

#### REFERÊNCIAS

AKHOUNDI, M.; DOWNING, T.; VOTÝPKA, J.; KUHLS, K.; LUKE, J.; CANNET, A.; RAVEL, C.; MARTY, P.; DELAUNAY, P.; KASBARI, M.; GRANOULLAC, B.; GRADONI, L.; SERENO, D. Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 57, 2017. DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.012

AMABIS, J. M. *Biologia Moderna: Amabis & Martho*. 1. ed. São Paulo: Moderna, 2016.

ANVERSA, L.; TIBURCIO, M. G. S.; RICHINI-PEREIRA, V. B.; RAMIREZ, L. E. Human Leishmaniasis in Brazil: A general review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 64, n. 3. p. 281-289, 2018. DOI: 10.1590/1806-9282.64.03.281

ARAUJO-PEREIRA, T.; PITA-PEREIRA, D.; MOREIRA, R. B.; SILVA-GALDINO, T.; DUARTE, M. P. O. Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Acre State in the Amazonian Region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 3, p. 376-381, 2018. DOI: 10.1590/0037-8682-0232-2017

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils - a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 446-475, 2008. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.106

BAPELA, M. J.; KAISER, M.; MEYER, J. J. M. South African Journal of Botany Antileishmanial activity of selected South African plant species. **South African Journal of Botany**, v. 108, p. 342-345, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2016.08.014>

BECERRA, M.; et al. Antileishmanial activity of fucosterol recovered from *Lessonia vadosa* Searles (Lessoniaceae) by SFE, PSE and CPC. **Phytochemistry Letters**, v. 11, p. 418- 423, 2015. DOI:10.1016/j.phytol.2014.12.019

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014. 120 p.

CALDERON, L. A.; SILVA-JARDIM, I.; ZULIANI, J. P.; SILVA, A. A.; CIANCAGLINI, P.; SILVA, L. H. P. DA.; STÁBELI, R. G. Amazonian biodiversity: a view of drug development for Leishmaniasis and malaria. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 20(6), 2009. DOI:10.1590/S0103-50532009000600003

CALIXTO JÚNIOR, J. T.; DE MORAIS, S. M.; GOMEZ, C. V.; MOLAS, C. C.; ROLON, M.; BOLIGON, A. A.; HENRIQUE DOUGLAS, M. C. Phenolic composition and antiparasitic activity of plants from the Brazilian Northeast “Cerrado.” **Saudi Journal of Biological Sciences**, 23(3), 434-440, 2016. DOI:10.1016/j.sjbs.2015.10.009

CARVALHO, C. E. S. et al. Anti-Leishmania activity of essential oil of *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All.: Composition, cytotoxicity and possible mechanisms of action. **Experimental Parasitology**, 2017. DOI: 10.1016/j.exppara.2017.02.012

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, 23:1, 39-49, 2006. Doi: 10.1016/S1130-1406(06)70012-2

CORTES, S.; BRUNO DE SOUSA, C.; MORAIS, T.; LAGO, J.; CAMPINO, L. Potential of the natural products against leishmaniasis in Old World - a review of in-vitro studies. **Pathogens and Global Health**, 1-13, 2020. DOI: 10.1080/20477724.2020.1754655

CUNHA, A. M.; CHAGAS, E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* patogênico para o homem. *Leishmania chagasi* n. sp. Nota prévia. Hospital (Rio de Janeiro), 11:3-9, 1937.

DA-CRUZ, A. M.; PIRMEZ, C. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 746-760.

DA SILVA SANTOS, É.; GARCIA, F. P.; OUTUKI, P. M.; HOSCHEID, J.; NUNES DE GOES, P. R.; CARDOZO-FILHO, L.; NAKAMURA, C. V.; CARVALHO CARDOSO, M. L. Optimization of extraction method and evaluation of antileishmanial activity of oil and nano emulsions of *Pterodon pubescens* benth. fruit extracts. **Experimental Parasitology**. Nov; 170:252-260, 2016. DOI: 10.1016/j.exppara.2016.10.004

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Visceral Leishmaniasis in Brazil: Geographical distribution and transmission. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 4. n. 3, p. 198-212, 1962.

DE MELO, J. O et al. Antidermatophytic and antileishmanial activities of essential oils from *Lippia gracilis* Schauer genotypes. **Acta Tropica**, v. 128, n. 1, p. 110-115, 2013. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.06.024

DINESH, N.; NEELAGIRI, S.; KUMAR, V.; SINGH, S. Glycyrrhizic acid attenuates growth of *Leishmania donovani* by depleting ergosterol levels. **Experimental Parasitology**, May;176:21-29, 2017. DOI: 10.1016/j.exppara.2017.02.015

ELMAHALLAWY, E. K.; AGIL, A. Treatment of leishmaniasis: A review and assessment of recent research. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 17, 2259–2275. 2015. DOI: 10.2174/1381612821666141231163053

FALLEH, H.; JEMAA, M. B.; SAADA, M.; KSOURI, R. Essential Oils: A Promising Eco-Friendly Food Preservative. **Food Chemistry**, 127268, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127268

GALEA, A. M.; BROWN, A. J. Special relationship between sterols and oxygen: were sterols an adaptation to aerobic life? **Free Radical Biology and Medicine**, 47, 880e889, 2009. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.06.027

GERVAZONI, L. F. O.; BARCELLOS, G. B.; FERREIRA-PAES, T.; ALMEIDA-AMARAL, E. E. Use of Natural Products in Leishmaniasis Chemotherapy: An Overview. **Front. Chem.** 8:579891, 2020. DOI: 10.3389/fchem.2020.579891

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 339-349, 2004. DOI: 10.1590/S1415-790X2004000300011

GRANATO, J. T. *Efeito Antileishmanial de derivados esteroidais em Leishmania sp.* Juiz de Fora, 2017. Dissertação de Mestrado do Curso de Pós- Graduação em Ciências Biológicas. 2017.

HELLMANN, M. A.; MARCHESAN, E. D.; VELASQUEZ, L. G. Leishmaniose e plantas medicinais: uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 22, n. 3, p. 217-231, set./dez. 2018. DOI:10.25110/arqsaude.v22i3.2018.6921

HUBERT, D. J. et al. In vitro leishmanicidal activity of some Cameroonian medicinal plants. **Experimental Parasitology**, v. 134, n. 3, p. 304-308, 2013. DOI: 10.1016/j.exppara.2013.03.023

IBAMA. Mapa de Biomas do Brasil – primeira aproximação. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <ftp://geofp.ibge.gov.br/mapas/tematicos/mapas\_murais/ biomas.pdf>. Acesso em: 05 set. 2021.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Biomas do Brasil. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/informacoes-ambientais/15842-biomas.html?=&t=downloads>. Acesso em: 05 set. 2021.

LAINSON, R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. **Revista Pan-Amazônica de Saúde (RPAS)**, v. 1, n. 2, p.13-32, 2010. DOI: 10.5123/S2176-62232010000200002

LINKE, H. A.; MECHLINSKI, W.; SCHAFFNER, C. P. Production of amphotericin B-14C by *Streptomyces nodosus* fermentation, and preparation of the amphotericin B-14C-methyl-ester. **J Antibiot (Tokyo)**, Mar;27(3):155-60, 1974. DOI: 10.7164/antibiotics.27.155

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; HERNANDEZ, C. A.; OVALLE-BRACHO, C.; SOTO, J.; VALADAS, S.; et al., *Atlas interativo de leishmaniose nas Américas: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais.* ©Organização Pan-Americana da Saúde, 2021.

MARCONDES M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013. DOI: 10.11606/issn.2318-3659.v50i5p341-352

MAROLI, M.; FELICIANGELI, M. D.; BICHAUD, L.; CHARREL, R. N.; GRADONI, L. Phlebotomine sandflies and the spread in of leishmaniases and other diseases of public health concern. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 27, n. 2, p. 123-147, 2013. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2012.01034.x

MARTINS-MELO, F. R.; LIMA, M. S.; RAMOS, A. N.; JR. ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0093770

MUTLU-INGOK, A.; DEVECIOGLU, D.; DIKMETAS, D. N.; KARBANCIOGLU-GULER, F.; CAPANOGLU, E. Antibacterial, Antifungal, Antimycotoxicogenic, and Antioxidant Activities of Essential Oils: An Updated Review. **Molecules**, Oct 14;25(20):4711, 2020. DOI: 10.3390/molecules25204711

OLIVEIRA, L. F. G.; GILBERT, B.; BÔAS, G. K. V. Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos. *Inovação*, v. 8, n. 1, p. 1-72, 2013.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. *Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas*. n. 9, dezembro de 2020. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>>.

PAIZ, L. M.; FORNAZARI, F.; MENOZZI, B. D.; OLIVEIRA, G. C.; COIRO, C. J.; TEIXEIRA, C. R.; DA SILVA, V. M.; DONALISIO, M. R.; LANGONI, H. Serological Evidence of Infection by *Leishmania (Leishmania) infantum* (Synonym: *Leishmania (Leishmania) chagasi*) in Free-Ranging Wild Mammals in a Nonendemic Region of the State of São Paulo, Brazil. **Vector Borne Zoonotic Dis.** Nov;15(11):667-73, 2015. DOI: 10.1089/vbz.2015.1806

PASSERO, L. F. D.; BRUNELLI, E. D. S.; SAUINI, T.; AMORIM PAVANI, T. F.; JESUS, J. A.; RODRIGUES, E. The Potential of Traditional Knowledge to Develop Effective Medicines for the Treatment of Leishmaniasis. **Frontiers in Pharmacology**, Jun 8; 12:690432, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.690432

REIS, L. L.; BALIEIRO, A. A. S.; FONSECA, F. R.; GONÇALVES, M. J. F. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 69, 50, n. 5, p. 638-645, 2017. DOI:10.1590/0037-8682-0243-2017

ROCHA, L. G.; ALMEIDA, J. R.; MACÊDO, R. O.; BARBOSA-FILHO, J. M. A review of natural products with antileishmanial activity. **Phytomedicine**. Jun;12(6-7):514-35, 2005. DOI: 10.1016/j.phymed.2003.10.006

SAKYI, P. O.; AMEWU, R. K.; DEVINE, R. N. O. A.; ISMAILA, E.; MILLER, W. A.; KWOFIE, S. K. The Search for Putative Hits in Combating Leishmaniasis: The Contributions of Natural Products Over the Last Decade. **Natural Products and Bioprospecting**, Oct; 11(5):489-544, 2021. DOI: 10.1007/s13659-021-00311-2

SALOMÓN, Ó. D. Vetores. In: MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; HERNANDEZ, C. A.; OVALLE-BRACHO, C.; SOTO, J.; VALADAS, S. et al., Atlas interativo de leishmaniose nas Américas: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais. ©Organização Pan-Americana da Saúde, 2021.

SANTOS, B. M.; BEZERRA-SOUZA, A.; ARAGAKI, S.; RODRIGUES, E.; UMEHARA, E.; LAGO, J. H. G.; LAURENTI, M. D.; RIBEIRO, S. P.; PASSERO, L. F. D. Ethnopharmacology Study of Plants from Atlantic Forest with Leishmanicidal Activity, **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019. DOI:10.1155/2019/8780914

SEIFERT, K. Structures, targets and recent approaches in anti-leishmanial drug discovery and development. *Bentham Open*. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 5, p.31-39. 2011. ISSN 1874-1045. DOI: 10.2174/1874104501105010031

SILVA, L. A.; PRATA, A. Calazar. In: COURA, J. R. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 2. Ed. – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 761-779, 2018.

SILVA, T. F.; OLIVEIRA, A. B. De. Plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira: uma revisão. **Revista Fitos**, v. 10, n. 3, p. 339-363, 2017. DOI: 10.5935/2446-4775.20160026

SILVEIRA, F. T.; CORBETT, C. E. P. Leishmania chagasi Cunha & Chagas, 1937: nativa ou introduzida? Uma breve revisão. **Rev Pan-Amaz Saude**; 1(2):143-147, 2010. DOI: 10.5123/S2176-62232010000200018

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – *Sinan Net* – Ministério da Saúde/SVS – Dados coletados em março de 2021.

SINGH, S.; KUMARI, V.; SINGH, N. Predicting kala-azar disease manifestations in asymptomatic patients with latent Leishmania donovani infection by detection of antibody against recombinant K39 antigen. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 9, n. 3, 2002. DOI: 10.1128/cdli.9.3.568-572.2002

SUELA SILVA, M.; NAVES SALES, A.; TEIXEIRA MAGALHÃES-GUEDES, K.; RIBEIRO DIAS, D.; SCHWAN, R. F. Brazilian Cerrado Soil Actinobacteria Ecology. **BioMed Research International**, 1-10, 2013. DOI: 10.1155/2013/503805

TORRECILHA, S.; OCHOA-QUINTERO, J. M.; LAPS, R. R.; RIBEIRO, D. B. Records of threatened bird and mammal species in Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Data in Brief**, 17, 1326–1330, 2018. DOI: 10.1016/j.dib.2018.02.052

TRAVI, B. L.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; DANTAS-TORRES, F.; MIRÓ, G. Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 1, 2018. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006082

VANDESMET, L. C. S.; MENEZES, S. A. S.; PORTELA, B. Y. M.; SAMPAIO, M. G. V.; SANTOS, C. R. B.; LERMEN, V. L.; GOMEZ, M. C. V.; SILVA, M. V.; MENEZES, I. R. A.; CORREIA, M. T. S. Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of Psidium myrsinites DC. **Natural Product Research**, 1-5, 2020. DOI: 10.1080/14786419.2020.1844688

VARELA, M. T.; LIMA, M. L.; GALUPPO, M. K.; TEMPONE, A. G.; DE OLIVEIRA, A.; LAGO, J. H. G.; FERNANDES, J. P. S. New alkenyl derivative from Piper malacophyllum and analogues: Antiparasitic activity against Trypanosoma cruzi and Leishmania infantum. **Chemical Biology & Drug Design**, Nov; 90(5):1007-1011, 2017. DOI: 10.1111/cbdd.12986

VILA-NOVA, N. S. et al. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of Dimorphandra gardneriana and Platymiscium floribundum, native plants from Caatinga biome. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 11, p. 1164-1168, 2012. DOI:10.1590/S0100-736X2012001100015

VILA-NOVA, N. S. et al. Different susceptibilities of Leishmania spp. promastigotes to the Annona muricata acetogenins annonacinone and corossolone, and the Platymiscium floribundum

coumarin scoparone. *Experimental Parasitology*, v. 133, n. 3, p. 334-338, 2013. DOI: 10.1016/j.exppara.2012.11.025

WHO - World Health Organization. Leishmaniasis. [Internet]. WHO; 2021 [published May 20<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>.

## Óleos Essenciais com Atividade *in vitro* Contra as Formas Parasitárias de *Leishmania amazonensis*: Uma Revisão da Literatura

Rubens Da Silva Araújo<sup>1</sup>, Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>1</sup>,  
Larissa Alves Da Silva<sup>1</sup>, Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>,  
Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>3</sup>,  
Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>3</sup>, Luanna De Oliveira E Lima<sup>1</sup>,  
Mariana Cavalcante Fonseca<sup>1</sup>, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>4</sup>,  
Aline Da Silva Dos Anjos<sup>4</sup>, Márcia Lima Da Silva<sup>4</sup>, Lyncon De Moraes Ulicio<sup>4</sup>,  
Yasmin De Medeiros Leite<sup>4</sup>, Lucas Gomes De Albuquerque<sup>4</sup>,  
Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>,  
Felipe Queiroga Sarmento Guerra<sup>7</sup>, Márcia Vanusa Da Silva<sup>8</sup>,  
Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>8</sup>, Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE<sup>1</sup>

<sup>3</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>8</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

<sup>9</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

### RESUMO

A leishmaniose trata-se de um conjunto de doenças infecciosas, não contagiosas, causadas por protozoários de gênero *Leishmania*. No Brasil, os principais vetores são os insetos flebotomíneos, e os principais representantes são o *Lutzomyia longipalpis* e *L. cruzi*, sendo os mamíferos os hospedeiros vertebrados naturais. Visto que os tratamentos disponíveis atualmente são pouco satisfatórios, a busca por novas alternativas efetivas tem crescido, e o uso de plantas medicinais e seus derivados vem ganhando destaque. Dentre os produtos derivados, destacam-se os óleos essenciais e seus fitoconstituintes. Devido fatores como a baixa densidade e rápida difusão através da membrana das células em razão da sua lipossolubilidade, os óleos essenciais tendem a melhorar a inserção dos compostos bioativos afetando os parasitos e se mostrando eficazes no tratamento e prevenção de doenças parasitárias. Foi observado que diversos constituintes, como p-cimeno, 1,8-cineol, (-)  $\alpha$ -bisabolol, apresentaram efeito danoso à espécies causadoras da leishmaniose, desde toxicidade, alterações na estrutura, até atividade leishmanicida. Dessa forma, os óleos essenciais de diversas plantas encontradas no bioma brasileiro têm mostrado importante impacto *in vitro* frente *Leishmania amazonensis*, se tornando candidatos promissores no desenvolvimento de novos fármacos com atividade anti-leishmania.

**Palavras - chave:** Óleos essenciais, *Leishmania amazonenses*, tratamento, *in vitro*.



## 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose trata-se de um conjunto de doenças infecciosas, não contagiosas, causadas por protozoários de gênero *Leishmania*. Independente da forma de acometimento, vão estar intimamente ligadas à pobreza, sendo considerada uma doença negligenciada. Considera-se como uma doença emergente ou reemergente, tendo em vista alarmante aumento de sua incidência nas duas últimas décadas, principalmente pelas mudanças climáticas e processo de migração urbana (LIMA et al., 2018).

No Brasil, os principais vetores são os insetos flebotomíneos, e os principais representantes são o *Lutzomyia longipalpis* e *L. cruzi*, conhecidos popularmente dependendo da região como mosquito-palha ou mosquito-pólvora. E os hospedeiros vertebrados naturais são mamíferos (DE SOUSA SILVA; WINCK, 2018).

A transmissão ocorre mediante repasto sanguíneo da fêmea do vetor contaminada, onde acaba inoculando a forma promastigota metacíclica no hospedeiro vertebrado, que será fagocitada por células do sistema fagocítico mononuclear, e mediante sensibilidade à acidez e ação de enzimas líticas do vacúolo fagocítico, não serão debeladas, e se transformarão em amastigotas, ocorrendo sua multiplicação por divisão binária até ocorrer o rompimento celular, sendo novamente fagocitadas de forma contínua (DE SOUSA SILVA; WINCK, 2018).

As três principais formas de acometimento pela leishmaniose são: a visceral, cutânea e a mucocutânea. Sendo que a infecção pela *Leishmania amazonensis* as manifestações são do tipo cutânea e mucocutânea (WHO, 2021; BERALDO-BORRAZZO et al., 2020).

A leishmaniose cutânea é a forma mais comum da doença, produzindo lesões principalmente ulcerativas em áreas expostas do corpo, que deixam cicatrizes permanentes e pode causar graves incapacidades. No ano de 2018, mais de 85% dos novos casos apareceram em 10 países, dentre eles, o Brasil. Em relação aos novos casos, estima-se 600.000 a 1 milhão a cada ano (WHO, 2021).

A leishmaniose mucocutânea destrói parcialmente ou totalmente as membranas mucosas da garganta, boca e nariz. Mais de 90% dos casos ocorrem em países como o Peru, Etiópia, Bolívia e Brasil (WHO, 2021).

O fato de não existir vacina e da quimioterapia para tratamento disponível atualmente ser bastante insatisfatória, a busca por novos agentes terapêuticos para o tratamento da leishmaniose de maneira efetiva tem crescido (BERALDO-BORRAZZO et al., 2020).

Devido ao baixo custo para a produção, vias de administração menos invasiva e possibilidade da redução dos efeitos adversos, existe um crescente interesse pelo uso de produtos naturais para o tratamento das doenças infecciosas, como a leishmaniose. Pois, os metabólitos secundários de plantas são conhecidos por possuírem propriedades medicinais, e temos como exemplo os óleos essenciais (CORPAS-LÓPEZ et al., 2015; BERALDO-BORRAZZO et al., 2020).

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão da literatura com abordagem qualitativa, pesquisas foram realizadas em plataformas acadêmicas digitais, tais como Google Scholar, PubMed e Scielo, por serem importantes portais de buscas científicas e amplamente utilizados em meio acadêmico. Após a etapa de busca, realizou-se a leitura sistemática e crítica dos títulos e resumos, para posterior leitura dos trabalhos completos.

Definiu-se como critérios de inclusão trabalhos de acesso livre ou restrito, publicados entre 2015 e 2021, em qualquer idioma, e que abordassem o uso de óleos essenciais com atividade contra *Leishmania amazonensis in vitro* de plantas oriundas ou amplamente distribuídas no bioma brasileiro. Os descritores utilizados para a busca foram: Óleos essenciais, *Leishmania amazonensis*, Tratamento, *In vitro*.

De modo a respeitar os aspectos éticos, as informações estão devidamente referenciadas ao longo do texto, e esta revisão foi submetida ao sistema de verificação de plágio, pela plagium™.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De Nunes Lima e colaboradores (2021), avaliaram a atividade leishmanicida *in vitro* do óleo essencial da espécie *Eugenia piauhiensis Vellaff* e do seu principal constituinte, o  $\gamma$ -elemeno, contra formas amastigotas e promastigotas de *L. amazonensis*, e como desfecho houve a diminuição da integridade da membrana plasmática, redução do índice de infecção de macrófagos, estimulação da produção de TNF- $\alpha$ , IL-12, ROS e NO em macrófagos infectados, havendo maior atividade contra amastigotas intracelulares do parasito.

Devido a fatores como a baixa densidade e rápida difusão através da membrana das células por conta da sua lipossolubilidade, os óleos essenciais tendem a melhorar a

inserção dos compostos bioativos afetando os parasitos e se mostrando eficazes no tratamento e prevenção de doenças parasitárias (LIMA, 2015).

Santana e colaboradores (2020), utilizaram óleos essenciais das espécies *Protium altsonii* e *Protium hebetatum*, tendo como principais constituintes elencados o  $\alpha$ -pineno, p-cimeno e 1,8-cineol. Mediante avaliação, ambos os óleos essenciais apresentaram efeito tóxico sobre promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*. Seus compostos propiciaram a inibição da sobrevivência de amastigotas de maneira dose-dependente e não foram capazes de modular a produção de óxido nítrico em macrófagos. Na dose de 50  $\mu$ g/mL de ambos, não houve identificação de toxicidade em macrófagos, não afetando sua viabilidade ou alterando sua capacidade fagocítica. Atendendo ao que é descrito como um critério importante na busca por compostos ativos com atividade antiprotozoário, a baixa toxicidade contra células de mamíferos (BERALDO-BORRAZZO et al., 2020).

No estudo realizado por Beraldo-Borrazzo e colaboradores (2020), o p-cimeno apresentou-se como um composto com atividade leishmanicida, principalmente por mostrar uma maior efetividade por meio das concentrações inibitórias contra as formas amastigotas de *L. amazonensis*.

Macêdo e colaboradores (2020), avaliaram a atividade do óleo essencial da *Piper marginatum Jacq.* que tem como principal constituinte a 3,4-Metilenodioxipropiofenona, sobre as formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*, e observou-se inibição do crescimento de promastigotas e baixa toxicidade para macrófagos. O óleo essencial apresentou ainda, atividade superior contra formas amastigotas quando comparadas às formas promastigotas, assim como no estudo realizado por De Nunes Lima e colaboradores (2021).

Amorim Gomes e seus colaboradores (2020), avaliaram as espécies *Myrcia ovata Cambess* e *Eremanthus erythropappus (DC)*, que possuem como principais constituintes geranial e neral, e  $\alpha$ -bisabolol, respectivamente. Na avaliação *in vitro* em formas promastigotas de *L. amazonensis*, ambos os óleos obtiveram atividade contra a forma referida e causaram alterações ultraestruturais, incluindo o aumento mitocondrial.

Um estudo realizado por Rottini e colaboradores (2015) com o (-)  $\alpha$ -bisabolol isolado, mostrou que este álcool sesquiterpeno pode atuar contra as formas extracelulares (promastigotas) e ainda penetrar na célula e ser ativo também contra as formas intracelulares (amastigotas). Onde aproximadamente de 69% das formas promastigotas sofreram danos na membrana mitocondrial após o tratamento com (-)  $\alpha$ -

bisabolol, sugerindo que este composto atua inibindo a atividade metabólico do gênero *L. amazonenses*. Corroborando com os achados de Amorim e colaboradores (2020).

Rottini e colaboradores (2019), ao avaliar a atividade do óleo essencial da *Endlicheria bracteolata* (Meisn.), que possui como principais constituintes o guaiol, 10-epi- $\gamma$ -eudesmol, (E)-cariofileno,  $\alpha$ -pineno e o p-cimeno. Sua atividade foi avaliada contra formas amastigotas e promastigotas de *L. amazonensis*, viu-se à nível de microscopia eletrônica de transmissão capacidade de induzir dano mitocondrial às formas citadas, enquanto a citometria de fluxo mostrou ruptura de membrana mitocondrial nos parasitos tratados.

A análise ultraestrutural realizada no estudo de Garcia e colaboradores (2018), sugeriu que o óleo essencial de *Aloysia gratissima* e guaiol, o seu principal constituinte que é um sesquiterpeno, atuam diretamente sobre os parasitos, de modo a afetar o cinetoplasto promastigota, a matriz mitocondrial e a membrana plasmática de *L. amazonensis*. Corroborando com os achados de Rottini e colaboradores (2019).

Os óleos essenciais são constituídos por uma mistura de compostos, porém, há o predomínio de terpenos. Estes compostos terpênicos, são constituídos principalmente por monoterpenos e sesquiterpenos, em maior e menor quantidade, respectivamente (BERALDO-BORRAZZO et al., 2020). E isso justifica o predomínio desta classe de metabólitos secundários incluídos à esta revisão da literatura.

Em relação à distribuição geográfica por Estados brasileiros das espécies citadas neste estudo, podemos observar na **tabela 1**.

**Tabela 1** - Distribuição geográfica por Estados brasileiros das espécies com atividade contra *Leishmania amazonensis in vitro*.

Espécie	Estados Brasileiros
<i>Eugenia piauhiensis</i> Vellaff	Amazonas, Pará, Mato Grosso, Roraima, Goiás, Minas Gerais, Espírito Santo, Bahia, Piauí e Ceará
<i>Protium altsonii</i>	Acre, Rondônia, Roraima, Amazonas, Pará, Amapá, Mato Grosso e Maranhão
<i>Protium hebetatum</i>	Acre, Amazonas, Pará e Mato Grosso
<i>Piper marginatum</i> Jacq.	Acre, Amazonas, Roraima, Rondônia, Mato Grosso, Pará, Amapá, Maranhão, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia, Tocantins, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná
<i>Myrcia ovata</i> Cambess	Alagoas, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo

<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC)	Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo
<i>Endlicheria bracteolata</i> (Meisn.)	Acre, Amazonas, Pará e Amapá
<i>Aloysia gratissima</i>	Bahia, Goiás, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul

Fonte: SiBBR – Sistema de Informação sobre a Biodiversidade Brasileira.

#### 4. CONCLUSÃO

Os óleos essenciais de diversas plantas oriundas ou amplamente encontradas no bioma brasileiro têm mostrado importante impacto *in vitro* em relação às formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania amazonensis*, apresentando assim potencial para serem promissores candidatos ao desenvolvimento de fármacos com atividade anti-leishmania.

Estudos relacionados à produtos naturais devem ser fomentados, tendo em vista alta variabilidade de compostos fitoquímicos com potencial terapêutico presentes no bioma brasileiro, de fácil obtenção, baixo custo e que podem vir a melhorar a qualidade de vida da população acometida por doenças infecciosas, à exemplo da leishmaniose, que é amplamente distribuída geograficamente e negligenciada.

#### REFERÊNCIAS

- AMORIM GOMES, Geovany et al. Antileishmanial activity of the essential oils of *Myrcia ovata* Cambess. and *Eremanthus erythropappus* (DC) McLeisch leads to parasite mitochondrial damage. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2020. Doi: 10.1080/14786419.2020.1827402.
- BERALDO-BORRAZZO, Jesieli et al. Atividade anti-protozoário *in vitro* do p-Cimeno sobre *Leishmania amazonensis*. **LUMINÁRIA**, v. 21, n. 02, 2020.
- CORPAS-LÓPEZ, V. et al. (-)- $\alpha$ -Bisabolol, a Promising Oral Compound for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 6, p. 1202–1207, 2015. Doi: 10.1021/np5008697
- CORTEZ SOMBRA VANDESMET, Lilian et al. Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2020. Doi: 10.1080/14786419.2020.1844688.
- DE LIMA NUNES, Thaís Amanda et al. *Eugenia piauhiensis* Vellaff. essential oil and  $\gamma$ -elemene its major constituent exhibit antileishmanial activity, promoting cell membrane damage and *in vitro*

immunomodulation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 339, p. 109429, 2021. Doi: 10.1016/j.cbi.2021.109429.

DE SOUSA SILVA, Cláudia Marina Hachmann; WINCK, Cesar Augustus. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 1, 2018. Doi:10.5892/ruvrd.v16i1.3383

Ficha de Espécies do Sistema de Informação sobre a Biodiversidade Brasileira (SiBBR). Disponível em: <https://ferramentas.sibbr.gov.br/ficha/bin/view/especie>. Acesso em 29-07-2021.

GARCIA, Maria Carolina Freitas et al. The *in vitro* antileishmanial activity of essential oil from *Aloysia gratissima* and guaiol, its major sesquiterpene against *Leishmania amazonensis*. **Parasitology**, v. 145, n. 9, p. 1219-1227, 2018. Doi: 10.1017/S0031182017002335

LIMA, Ana Paula Lopes et al. Atividade leishmanicida do óleo essencial de *Siparuna guianensis* e do  $\alpha$ -Bisabolol isolado de *Siparuna guianensis* contra *Leishmania amazonensis*. **Dissertação de Mestrado – UFG**, 2018

LIMA, Silvana Gozzi Pereira. Avaliação da atividade antileishmania e antimicrobiana do óleo essencial dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Dissertação de Mestrado – UNICESUMAR**, 2015.

MACÊDO, Caroline Gomes et al. Leishmanicidal activity of *Piper marginatum* Jacq. from Santarém-PA against *Leishmania amazonensis*. **Experimental parasitology**, v. 210, p. 107847, 2020. Doi: 10.1016/j.exppara.2020.107847.

ROTTINI, Mariana Margatto et al. *Endlicheria bracteolata* (Meisn.) essential oil as a weapon against *Leishmania amazonensis*: *In vitro* assay. **Molecules**, v. 24, n. 14, p. 2525, 2019. Doi: 10.3390/molecules24142525.

ROTTINI, Mariana Margatto et al. *In vitro* evaluation of (-)  $\alpha$ -bisabolol as a promising agent against *Leishmania amazonensis*. **Experimental parasitology**, v. 148, p. 66-72, 2015. Doi: 10.1016/j.exppara.2014.10.001.

SANTANA, Raissa Couto et al. *In vitro* leishmanicidal activity of monoterpenes present in two species of *Protium* (Burseraceae) on *Leishmania amazonensis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 259, p. 112981, 2020. Doi: 10.1016/j.jep.2020.112981

WHO - World Health Organization. Leishmaniasis. [Internet]. WHO; 2021 [published May 20<sup>th</sup>, 2021]. Available at: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>.

## Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de Alecrim-Pimenta (*Lippia sidoides* cham) Frente a Cepas de *Candida* spp.: Uma Abordagem Literária

Larissa Alves Da Silva<sup>1</sup>; Luanna De Oliveira E Lima<sup>1</sup>, Mariana Cavalcante Fonseca<sup>1</sup>, Rubens Da Silva Araújo<sup>1</sup>, Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>1</sup>, Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>, Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>3</sup>, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>3</sup>, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>4</sup>, Aline Da Silva Dos Anjos<sup>4</sup>, Márcia Lima Da Silva<sup>4</sup>, Lyncon De Moraes Ulicio<sup>4</sup>, Yasmin De Medeiros Leite<sup>4</sup>; Lucas Gomes De Albuquerque<sup>4</sup>, Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>, Márcia Vanusa Da Silva<sup>7</sup>, Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>7</sup>, Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>8</sup>, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE

<sup>3</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

<sup>8</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

<sup>9</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

### RESUMO

*Candida* spp é um gênero de fungo que causa frequentemente doenças infecciosas humanas como a candidíase. As terapias dessa micose têm enfrentado diversos problemas como o aparecimento de cepas resistentes e alta toxicidade dos medicamentos atuais, dessa forma, constatou-se a importância de revisar estudos já feitos com óleos essenciais, nos quais possuem baixa toxicidade e com propriedades fungitóxicas e fungistáticas. A partir disso, esse trabalho teve como objetivo revisar em várias bases de dados acadêmicos a atividade antifúngica do óleo essencial alecrim-pimenta frente as cepas de *candida* spp. Como resultado, foi verificado nos estudos que o óleo essencial que foi obtido e preparado por meio das folhas de *L. sidoides*, apresenta atividade antifúngica contra tais cepas de candida, e a sua ação é devido ao composto majoritário presente na planta, o timol, que é um tipo de monoterpene, que apresentou um potencial expressivo de relevância clínica, sendo um dos principais constituintes de vários óleos essenciais extraídos de plantas aromáticas, possuindo característica favorável por possuir solubilidade em água e baixa toxicidade, ocasionando alterações morfológicas no microrganismo, impedindo o crescimento ou reduzindo estruturas como hifas e pseudohifas.

**Palavras – chave:** Cândida, óleo essencial, antifúngica, timol.

## 1. INTRODUÇÃO

Os derivados de alguns vegetais possuem propriedades fungitóxicas e fungistáticas, além de serem caracterizados como metabólicos secundários de plantas, com baixa toxicidade a humanos, sendo amplamente testados no controle *in vitro* e *in vivo* de fitopatógenos, bem como no tratamento de sementes (DIAS et al., 2019).

Exemplo de vegetais com essas propriedades, é a *Lippia sidoides* Cham, conhecida vulgarmente como alecrim-pimenta, pertencente à família Verbenaceae, onde possui forma de vida arbustiva de substrato terrícola e autóctone, mas não é endêmica do Brasil (DIAS et al., 2019).

Está distribuída geograficamente pelas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste e seu domínio fitogeográfico ocorre em área da Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica (DIAS et al., 2019).

O potencial uso desse óleo essencial como antimicrobiano e antisséptico em saúde e produção animal, já foi confirmado *in vitro* em bactérias isoladas de leite e outros alimentos de origem animal, no entanto, pesquisas que avaliem a possível interferência de matéria orgânica na atividade ainda não foram publicadas (ALMEIDA et al., 2016).

Com essa perspectiva, os óleos essenciais vêm se mostrando agentes antimicrobianos eficazes contra uma série de bactérias e leveduras. Eles são compostos voláteis complexos, produzidos por plantas aromáticas, exemplo o alecrim-pimenta (FREIRES et al., 2015).

Existem diversos estudos que trazem evidências sobre o efeito de compostos isolados, extraídos a partir de óleos essenciais de plantas, que agem como antimicrobianos naturais, inibindo a atividade de diversos microrganismos, dentre os quais, um número bastante significativo desses constituintes se mostrou eficaz. Os constituintes químicos dos óleos essenciais variam desde hidrocarbonetos terpênicos, fenóis, alcoóis simples, éteres, ésteres, aldeídos, ácidos orgânicos, cetonas, lactonas, cumarinas, até compostos contendo nitrogênio e enxofre (BRITO et al. 2021).

Diante disso, o presente estudo teve como finalidade avaliar a atividade antifúngica, do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. (alecrim-pimenta) contra as cepas de *Candida* spp.



## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas Bases de Dados do Portal de Periódicos CAPES, PubMed, Science Direct e Scielo. A pesquisa foi desenvolvida por artigos publicados nos idiomas inglês e português com a utilização das palavras chave: timol, fungos, óleo essencial, antifúngico, candidíase.

Os artigos selecionados avaliaram a atividade antifúngica da *Lippia sidoides* cham, alecrim-pimenta, frente as cepas de *Candida* spp.

Foi analisada a atividade do óleo essencial da planta alecrim-pimenta, onde é associada a seu composto majoritário, o monoterpeno timol, frente ao patógeno *Candida* spp.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A espécie *Lippia sidoides* cham, conhecida como alecrim-pimenta foi avaliada em testes para detectar atividade antifúngica, frente a capacidade de desenvolvimento de cepas do microrganismo *candida* spp. Sendo ele o principal patógeno fúngico oportunista, envolvido na maioria das infecções em pacientes. Estimativas indicam que cerca de 250.000 pessoas por ano são acometidas por esse tipo de infecção na sua forma invasiva, em todo o mundo, causando mais de 50.000 mortes (BRITO et al., 2015; BARROSO, 2021; KULLBERG; ARENDRUP, 2015).

A *Lippia sidoides* cham é uma planta pertencente à família Verbenaceae, com gênero muito vasto, cerca de 200 espécies de ervas, pequenas árvores e arbustos, vastamente encontradas na flora nordestina. A ação do extrato do óleo essencial (OE), obtido das folhas da *Lippia sidoides* cham, apresentou um otimista resultado antifúngico quanto as cepas da *Candida* spp. Na folha da planta, foram encontrados importantes constituintes químicos: monoterpenos como o: carvacrol, p-cimeno, timol,  $\alpha$ - felandreno; sesquiterpene como o:  $\beta$ -cariofileno,  $\alpha$ -copaeno,  $\alpha$ -humuleno.

Desses, sendo o constituinte majoritário o monoterpeno timol (SOUZA; RAMOS; SILVA et al., 2011).

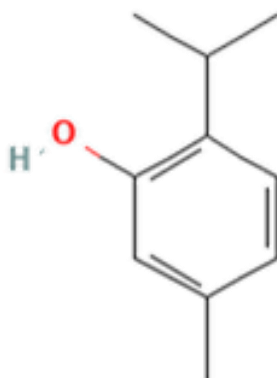
Figura 1. *Lippia sidoides* cham (Alecrim-pimenta) em cultivo e na natureza.



Fonte: Nelson Enrique Vega-Vela, María Isabel Chacón Sánchez. Genetic structure along an altitudinal gradient in *Lippia origanoides*, a promising aromatic plant species restricted to semiarid areas in northern South America. 2012.

Segundo OLIVEIRA (2021), nas últimas décadas, a utilização de óleos essenciais (OEs) para estudos da avaliação antimicrobiana, bem como antifúngica, tem se intensificado, pois estes OEs têm em sua composição compostos obtidos do metabolismo secundário de plantas. Possuem uma considerável gama de marcadores químicos, de grande valia para análises e testes antifúngicos, compostos que por meio da análise e estudos mais aprofundados podem contribuir ainda mais para o avanço da ciência (SALEHI, 2019).

O eminente desempenho da atividade antifúngica do óleo essencial extraído das folhas da *Lippia sidoides* cham, é oriundo da ação do seu composto majoritário, o timol, um tipo de monoterpene, que apresentou um potencial expressivo de relevância clínica, ocasionando alterações morfológicas no microrganismo, impedindo o crescimento ou reduzindo estruturas como hifas e pseudohifas (BRITO; COUTINHO, 2015).

**Figura 2.** Estrutura molecular do Timol.

Fonte: PubChem Thymol (Compound)  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6989#section=Structures>

O monoterpene timol é um composto de nomenclatura 5-metil-2-(1-metiletil) - fenol, possuindo características físico-químicas de odor aromático, similar ao de tomilho, sob a forma de cristal e translúcido (ANDRÉ, 2015). *In vitro* a atividade do timol foi capaz de induzir a produção de óxido nítrico, afetando a integridade e viabilidade do microrganismo fúngico, levando a morte celular por meio do bloqueio de íons de potássio (SILVA, 2021).

O óleo essencial de alecrim-pimenta apresenta propriedades farmacológicas e antimicrobianas associadas ao composto fenólico timol, presente em maior potencial na sua composição. Além disso, o óleo essencial apresenta baixa toxicidade ao organismo em que é aplicado (MORÃO et al., 2016).

Os autores JESUS e PEREIRA (2020) também afirmam que o timol é um dos principais constituintes de vários óleos essenciais extraídos de plantas aromáticas. Atualmente, encontra-se entre um dos constituintes de óleos essenciais mais estudados, sobretudo devido ao amplo espectro de ação, e por sua característica favorável, possuir solubilidade em água e baixa toxicidade.

#### 4. CONCLUSÃO

Os compostos naturais, apresentam-se como potenciais recursos terapêuticos, para o tratamento e controle de infecções fúngicas. Nos estudos analisados, o óleo essencial, obtido por meio das folhas de *L. sidoides*, apresenta atividade antifúngica contra cepas do gênero *Candida* spp.

A ação farmacológica do composto, pode ser atribuída a presença de timol em sua constituição química, considerado por muitos autores como composto majoritário. Apesar de existirem evidências que comprovem a efetividade desse agente antimicrobiano, frente às estirpes de *Candida* spp., é indispensável que novos ensaios sejam realizados, com a finalidade de compreender o mecanismo de ação que o óleo essencial da *L. sidoides* exerce sobre os microrganismos.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.C., et al. Atividade antisséptica do óleo essencial de *Lippia origanoides* Cham (Alecrim-pimenta) na presença de leite bovino. **Revista pesquisa Veterinária Brasileira [online]**. 2016, v. 36, n. 09. Doi: 10.1590/S0100-736X2016000900018

ANDRÉ, W.P.P. Atividade anti-helmíntica do carvacrol, timol e seus derivados acetilados sobre nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Dissertação de mestrado**. Universidade Estadual do Ceará, 2015.

BARROSO, F.D.D. Avaliação *in vitro* da atividade antifúngica da dobutamina contra cepas de *cândida* spp, resistentes ao fluconazol e determinação de sua possível atividade espécie-específica contra cepas de *cândida glabrata*. **Dissertação de mestrado**. Universidade Federal do Ceará, 2021.

BRITO, D.I.V.; COUTINHO, H.D.M. Análise fitoquímica e atividade antifúngica do óleo essencial de folhas de *Lippia sidoides* cham e do timol contra cepas da *Candida* spp. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v.17, n. 4, p.836-844, 2015. Doi: /doi.org/10.1590/1983-084X/14\_060

DIAS, Larisse Raquel Carvalho., et al. Óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham (alecrim-pimenta) no controle de *Macrophomina phaseolina* em feijão-caupi. **Embrapa Meio-Norte-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2019.

FREIRES, Irlan Almeida., et al. The effect of essential oils and bioactive fractions on *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* biofilms: A confocal analysis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015. Doi: 10.1155/2015/871316.

JESUS, C.O.; PEREIRA, S.L. A. Potencial de *Lippia microphylla* cham. (verbenaceae) como tratamento alternativo para acantocefalose no tambaqui (*Colossoma macropomum*). **Brazilian Journal Of Development**, v. 6, n. 2. 2020. Doi:10.34117/bjdv6n2-072

MORÃO, R.P.; ALMEIDA, A.C.; MARTINS, E. R.; PRATES, J.P.B.; OLIVEIRA, F.D. Constituintes químicos e princípios farmacológicos do óleo essencial de alecrim- pimenta (*Lippia origanoides*). **Unimontes Científica**. v.18, n.01, p.74-81, 2016. Disponível em: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/1906>.

KULLBERG, B.J.; ARENDRUP, M.C. Invasive candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v.373, n.15, p.1445-1456, 2015. Doi: 10.1056/NEJMra1315399.

SILVA, C.R. Bioatividade do óleo essencial de tomilho e do timol como fumigante no controle de *Aspergillus flavus* CCUB1405 *in vitro* e em castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) durante o armazenamento. **Dissertação de mestrado**. Universidade de Brasília, 2021.

SOUZA, W.M.A.; RAMOS, R.A., et al., Atividade *in vitro* do extrato hidroalcolólico de *Lippia sidoides* cham sobre larvas de terceiro estágio de nematódeos gastrintestinais (família

trichostrongylidae) de caprinos. **Revista Arquivos do Instituto Biológico**. v.78, n.1, p.119-122, 2011. Doi: 10.1590/1808-1657v78p1192011

VEGA-VELA, N.E. & CHACON, M. Genetic structure along an altitudinal gradient in *Lippia organoides*, A promising aromatic plant species restricted to semiarid areas in northern South America. **Ecology and evolution**. V.2, p. 2669-81, 2012. Doi:10.1002/ece3.360

## Investigação Da Atividade Antiviral Do Extrato Rotaevaporado De *Schinopsis Brasiliensis* Engl. Na Replicação Do Vírus Dengue

Ana Beatriz Santiago Motta<sup>1</sup>, Ana Cláudia Dantas de Medeiros<sup>2</sup>,  
Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>3</sup>, Ana Isabel Vieira Fernandes<sup>4</sup>,  
Priscilla Anne Castro de Assis<sup>5</sup>, Renato Antônio dos Santos Oliveira<sup>5</sup>,  
Joelma Rodrigues de Souza<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Bacharel em Biotecnologia. Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

<sup>2</sup> Docente do Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Fármacos (LABDEM), Universidade Estadual da Paraíba – UEPB.

<sup>3</sup> Docente do Grupo de Pesquisa e Estudos em Imunologia Humana (GEPH) e da Escola Técnica de Saúde da Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

<sup>4</sup> Docente do Departamento de Promoção da Saúde e Médica infectologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley - Universidade Federal da Paraíba – UFPB;

<sup>5</sup> Docente do Departamento de Fisiologia e Patologia. Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

### RESUMO

A dengue é uma importante doença viral humana, endêmica em vários países que ocasionam um problema de saúde pública internacional, pode apresentar formas clínicas grave e fatal. O tratamento da dengue é sintomatológico, não existindo uma terapêutica específica contra a doença. Desta forma, existe uma busca por possíveis substâncias, extratos e fármacos que relatem uma possível atividade antiviral específica contra dengue. Assim, o presente estudo investigou o potencial da atividade antiviral *in vitro* do extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. contra a replicação do vírus da dengue. A avaliação da citotoxicidade do extrato rotaevaporado *S. brasiliensis* Engl. foi testada nas concentrações 1 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 50 µg/mL e 100 µg/mL em células VERO, e nas concentrações 0,01 µg/mL, 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,5 µg/mL e 1 µg/mL em células de inseto C6/36. Além disso, sua eficácia antiviral foi avaliada na concentração de 1 µg/mL em células de inseto C6/36 infectadas contra o DENV4. Nossos resultados revelaram que nas células VERO, o extrato se mostrou tolerante na concentração de 1 µg/mL, e tóxico, nas concentrações de 5 µg/mL a 100 µg/mL. Nas células C6/36, o extrato não mostrou toxicidade nas concentrações testadas. Quanto à eficácia antiviral o extrato não conferiu redução significativa dos títulos virais. Novos estudos são propostos buscando o entendimento do potencial antiviral do extrato rotaevaporado de *S. brasiliensis* Engl. frente à diferentes cepas virais em linhagens celulares susceptível a infecções pelo dengue visando contribuir com a formulação de fármacos específicos contra a doença.

**Palavras Chave:** *S. brasiliensis* Engl. dengue vírus, antivirais.

## 1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma das principais arboviroses humana, causada pelo vírus dengue (DENV), pertencente ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, sendo vírus esféricos, envelopados e com cerca de 50 nanômetros de diâmetro. O RNA é envolto por um nucleocapsídeo de simetria icosaédrica, a proteína de capsídeo (C) e circundada por uma bicamada lipídica associada às proteínas de membrana (M) e envelope (E). Até o momento, são conhecidos quatro sorotipos antigenicamente distintos, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (GUBLER, 2002). O vírus é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, como *Aedes albopictus*, mas principalmente pelo *Aedes aegypti* (BHATT et al., 2013).

Atualmente, a dengue apresenta um caráter endemo-epidêmico em praticamente todos os continentes do globo, estando presente em mais de 100 países nas regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental, sendo as regiões das Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental são as mais seriamente afetadas (WHO,2019). O número real de casos de dengue é subnotificado e muitos casos são classificados erroneamente. Segundo a última estimativa global, estima-se que 390 milhões de pessoas estavam infectadas pelo DENV, com 96 milhões de casos com manifestações clínicas grave. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 20.000 mortes relacionadas à dengue ocorrem anualmente em todo o mundo (WHO, 2021; BHATT et al., 2013). No Brasil, a dengue vem apresentando alterações em diferentes configurações populacionais acometendo pessoas de diferentes idades principalmente crianças e idosos. Este ano, até a 31ª semana epidemiológica – SE - (03/01/2021 a 09/08/2021) foram registrados 448.082 casos prováveis de dengue no Brasil representando uma incidência 211,6 a cada 100 mil habitantes no Brasil. Quando se compara ao mesmo período de 2020, em que foram registrados cerca de 230.314 casos prováveis de dengue, houve uma redução de 51,4 % do número de casos prováveis. Na Paraíba, esses dados representam 8.491 casos prováveis de dengue, com incidência de 210,2 casos a cada 100 mil habitantes. Este ano no Brasil já se tem confirmados 160 óbitos por dengue, sendo 136 por critério laboratorial e 24 por clínico-epidemiológico e outros 64 óbitos permanecem em investigação (BRASIL, 2019).

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos do DENV apresenta um espectro clínico variado, desde uma infecção indiferenciada a uma doença febril aguda autolimitada (dengue), ou uma doença grave com o aumento da permeabilidade vascular e choque (dengue grave), gerando quadros graves com hemorragia e choque, que

podem evoluir para óbito (WHO,2019). Não há uma terapia específica contra a doença e assim, propostas de fármacos antivirais específicos que possam controlar a replicação viral em humanos e/ou infecção celular no vetor têm sido investigados, entre eles os extratos medicinais (GONZALEZ et al., 2009; LEARDKAMOLKARN et al.,2011; MAZZUCCO et al., 2015; CHAVES et al., 2015).

O interesse pelos extratos medicinais e a busca pela produção de fitoterápicos capazes de promover o controle biológico e patológico está aumentando gradualmente nos últimos anos. O método de extração por rotaevaporação se destaca, por apresentar os extratos concentrados e os solventes recuperados em temperatura e pressão mais baixa (CELOTO, 2005; OLIVEIRA; PETROVICK, 2010; SANTOS, 2013). Neste contexto, merece destaque a planta medicinal *Schinopsis brasiliensis* Engler, popularmente conhecida como Braúna, disseminada entre as comunidades da região da Caatinga no Brasil, e que é utilizada para formular misturas para o tratamento da gripe, diarreia e inflamações gerais (SILVA; ALBUQUERQUE, 2005; ALBUQUERQUE; OLIVEIRA, 2007; CHAVES et al., 2015). Estudos científicos descrevem e comprovam que *Schinopsis brasiliensis* é uma das plantas medicinais que apresenta eficácia demonstrada contra o *Staphylococcus aureus* multirresistente, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, o extrato de *S. brasiliensis* também apresentou atividade antifúngica frente ao gênero *Candida* (CHAVES et al., 2011; SILVA et al., 2012; SARAIVA et al., 2013; JOVITO, 2016).

Algumas pesquisas vêm destacando a caracterização fitoquímica de diferentes partes da braúna. Donati et al. (2014) caracterizaram o óleo essencial das folhas da *S.brasiliensis* identificando como principais componentes o estragol, o trans-anetol, o beta-cariofileno e o mirceno, sendo este um monoterpene com atividade antioxidante demonstrada. Em acréscimo, Santos et al. (2014) e Souza et al. (2015) realizaram a caracterização do extrato hidroalcoólico obtido a partir da casca da *S.brasiliensis*, onde detectaram a presença de vários compostos fitoquímicos como auronas, saponinas, catequinas e chalconas, mas principalmente taninos, flavonoides e polifenóis. Chaves et al. (2015), demonstraram que o extrato hidroalcoólico rotaevaporado da casca de *S. brasilienses* apresenta baixa toxicidade aguda em ratos nas concentrações testadas. Já Jovito et al. (2016) avaliaram a citotoxicidade em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC), em todas as concentrações testadas, o extrato das folhas de *S. brasiliensis* não apresentou toxicidade em células humanas. Ante a esses estudos de caracterização química, os extratos rotaepavorado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. vem



apresentando efeitos antibacteriano e antifúngico (CHAVES et al., 2011; SARAIVA et al., 2013; JOVITO, 2016). Neste contexto, aos polifenóis, destacando-se os flavonoides, são atribuídos diversas atividades biológicas, tais como atividade antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória e antiviral, trazendo importância farmacológica para esses compostos (COUTINHO et al., 2009). Inúmeros flavonoides têm sido isolados e estudados ativamente como possíveis opções terapêuticas contra diferentes vírus como por exemplo *myricetin*, *hesperetin*, *chrysin*, *galangin*, *morin*, *tangeretina*, *wogonin*, *silimarina*, EGCG, baicaleína e quercetina. Zakaryan et al. (2017) relataram inúmeros achados positivos sobre a eficácia *in vitro* dos flavonoides contra vírus influenza, vírus da febre amarela, vírus herpes simples, vírus da hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, vírus Chikungunya DENV-2 entre outros. Desta forma, como o extrato hidroalcoólico da casca de *Schinopsis brasiliensis* Engl. utilizado neste trabalho, apresenta grande quantidade de polifenóis totais e flavonoides, o presente trabalho teve por objetivo investigar a atividade antiviral do extrato rotaevaporado de *Schinopsis brasiliensis* Engl. na replicação *in vitro* do vírus dengue.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. Cultivo de células de insetos

Células de *Aedes albopictus* linhagem C6/36 foram mantidas em meio de cultura Leibovitz 15 - L-15 - (Sigma) suplementado com 5% soro bovino fetal –SFB (Gibco) a 28°C. Estoques de células foram mantidos a -80°C até sua utilização para cultura.

### 2.2. Cultivo de vírus

Isolados virais foram mantidos acondicionados a -80°C. Os vírus foram obtidos de amostras de pacientes infectados na cidade de João Pessoa – PB, mediante execução de projeto anterior desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (CAEE 17921713.2.1001.5188). Os estoques virais foram crescidos em células de *Aedes albopictus* linhagem C6/36 e após a observação do efeito citopático induzido pelos vírus, os sobrenadantes foram coletados, suplementados com 20% de soro bovino fetal e utilizados nos ensaios de titulação.

### 2.3. Cultura de células de mamíferos (Vero)

Linhagem de células Vero foram cultivadas em meio DMEM – Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium - (Gibco) suplementado com 10% de SFB (Gibco), L-Glutamina 2mM (Gibco) e penicilina/estreptomicina/anfotericinaB 100U/mL (Gibco) para fins de utilização nos ensaios de titulação viral.

### 2.4. Ensaio de eficácia antiviral

As células C6/36 foram cultivadas em meio L-15 (Sigma) suplementado com 5% soro bovino fetal –SFB (Gibco) a 28°C e 100 U/mL de penicilina/estreptomicina, em estufa a 28°C. Placas de 24 poços (8x10<sup>4</sup> células/poço) foram preparadas com cultura de células C6/36 e incubadas por 24 h. Em seguida, o meio das placas foi removido e adicionado 200 µL da suspensão viral DENV4- MOI 0,1). As placas foram incubadas por 1 h para internalização viral, mexendo lentamente a cada 15 minutos para melhor distribuir o inóculo. Após, o inóculo foi removido e as placas foram lavadas duas vezes com PBS 1X (500 µL/poço).

Em seguida, foi adicionado 1mL/poço do extrato rotaevaporado de *S. brasiliensis* Engl. na concentração de 1µg/ml diluído em meio L-15, assim como o meio L15 nos controles negativo (não infectado) e positivo (infectado não tratado), sendo incubados por 24h – 28°C. Após este período, os sobrenadantes foram coletados e armazenados a -80°C para posterior determinação do título viral (método: foco infeccioso com imunoperoxidase). Todas as amostras foram realizadas em triplicata.

### 2.5. Ensaios de Titulação Viral

Os vírus foram titulados por ensaio do foco infeccioso e reação da imunoperoxidase em células C6/36 em meio L15 (5% SFB). Brevemente, as células foram semeadas em placas de 24 poços na concentração de 3x10<sup>5</sup> células/poço, 48 horas antes do ensaio, incubadas a 28°C. No dia do ensaio, o meio foi removido da placa e as células foram infectadas com diluições seriadas (10<sup>-1</sup> a 10<sup>-6</sup>) dos sobrenadantes dos ensaios de eficácia antiviral infectados e tratados e infectados e não tratados. Adicionalmente, poços com controle negativo deste ensaio apenas com a concentração

celular e meio de cultura foram delineados. As placas então foram homogeneizadas por 15 min a temperatura ambiente em homogeneizador orbital (*shaker*).

Em seguida, incubadas a 28°C por 45 min. Após a adsorção, as diluições dos poços foram removidas e adicionados 1ml de meio semi-sólido (contendo 2% *Carboxymethyl cellulose* (CMC) 2% SFB e meio L15 (2x) em cada poço. As placas foram incubadas a 28°C por 5 dias. Após o período de incubação, o meio semi-sólido foi removido e as placas mantidas invertidas para a retirada do excesso de meio, então os poços foram lavados uma vez com PBS 1X e foi adicionado 1 ml do fixador (30% acetona em PBS 1x) para cada poço e mantido a 4°C por 13 min. O fixador foi removido, os poços foram lavados uma vez com PBS 1X, e as placas foram deixadas para secar na estufa durante 24 h antes da revelação dos *foci* pela reação da imunoperoxidase.

Após isso, foi adicionado 200 µL de anticorpo primário policlonal produzido contra flavivírus em cada poço (diluído na proporção de 1:100 em tampão de ligação (1000 mL PBS 1x; 29.5 g NaCl e 100 µL Tween-20), sendo incubado a 37°C por 1 h. Os poços então foram lavados três vezes com o tampão de lavagem (1000 mL PBS 1x e 500 µL Tween-20) e foi adicionado 200 µL de anticorpo secundário *HRP-rec-Protein G* em cada poço (diluído na proporção de 1:500 em tampão de ligação) e foi incubado a 37°C por 1 h e depois os poços foram lavados três vezes com o tampão de lavagem.

Então foi adicionado 200 µL do substrato AEC (1 comprimido de AEC diluído em 6 mL de N,N-dimetilformamida; 93,8 mL de tampão do substrato e 200 µL 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) em cada poço e as placas foram cobertas com papel alumínio e incubadas a 37°C até o aparecimento dos *foci*, que durou entre 10 a 60 min. Após o aparecimento dos *foci*, os poços foram lavados com água destilada e as placas deixadas para secar para então se realizar a contagem dos *foci*, para a determinação do título viral (média do número de *foci* na diluição em que se contou os poços X fator de diluição x diluição em que poços foram contados, afim de expressar o título viral em PFU/mL).

## 2.6. Ensaio de citotoxicidade em células Vero

As células Vero foram semeadas em placas de 24 poços (5x10<sup>4</sup> células/poço) e incubadas por 24 h a 37°C e 5% CO<sub>2</sub> após o plaqueamento. Após a primeira incubação, o meio de cultura DMEM foi aspirado e repostado em um volume de 1000µL juntamente com os tratamentos de extratos de planta nas concentrações: 1µg/mL, 5µg/mL, 10µg/mL, 50µg/mL e 100µg/mL. Foi utilizado como controle negativo as células sem estímulo em

meio de cultura, e meio com DMSO a 10% como controle positivo. As placas foram então incubadas na presença do estímulo por 24h a 37°C e 5% CO<sub>2</sub>. O meio de cultura foi aspirado e as células tripsinizadas. Após a tripsinização, a suspensão das células em meio de cultura foi diluída (1:4) e em trypan blue (método colorimétrico) e a viabilidade celular determinada em câmara de Neubauer. Todos os testes foram realizados em triplicata.

### **2.7. Ensaio de citotoxicidade em células C6/36**

As células C6/36 foram semeadas em 2 placas de 24 poços (8x10<sup>4</sup> células/poço) uma incubada por 24 h a 28°C após o plaqueamento. Após a primeira incubação, o meio de cultura L15 foi aspirado e repostado em um volume de 1000µL juntamente com os tratamentos de extratos de planta nas concentrações: 0,01µg/mL, 0,05µg/mL, 0,1µg/mL, 0,5µg/mL e 1µg/mL. Foi utilizado como controle negativo as células sem estímulo em meio de cultura, e meio com DMSO a 10% como controle positivo. As placas foram então incubadas na presença do estímulo por 24h e 48h a 28°C. O meio de cultura foi aspirado e as células foram suspensas por choque mecânico, a suspensão das células em meio de cultura foi diluída (1:4) e em trypan blue (método colorimétrico) e a viabilidade celular determinada em câmara de Neubauer. Todos os testes foram realizados em triplicata.

### **2.8. Obtenção do extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.**

O extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. foi caracterizado, extraído e isolado conforme descrito em Chaves et al. (2015).

### **2.9. Análise estatística**

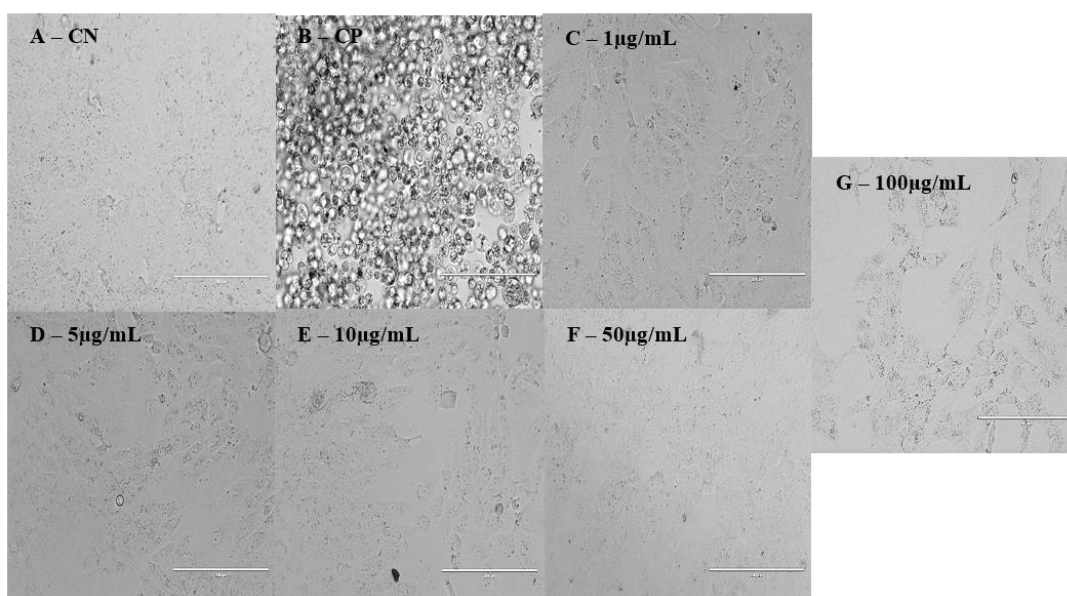
Análise estatística foi realizada avaliando-se a diferença de titulação viral entre as células tratadas com o extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. nas concentrações e tempos de incubação determinados e as células não tratadas, utilizando-se o software GraphPad Prism v.07 for Windows (La Jolla, CA). Os dados foram compilados e a diferença das médias analisadas através do teste Mann-Whitney. Em todos os casos, o erro alfa de 5% foi adotado.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Ensaio de citotoxicidade em células VERO

Nossos resultados revelaram que o extrato rotaevaporado *Schinopsis brasiliensis* Engl. nas concentrações 5µg/mL, 10µg/mL, 50µg/mL e 100µg/mL foram tóxicos às células Vero após um período de incubação de 24h (Figura 1). Convém mencionar que a citotoxicidade aumentou conforme o aumento da concentração do extrato, e que na menor concentração utilizada de 1µg/mL a viabilidade celular ficou em torno de 80% enquanto na concentração de 100µg/mL a viabilidade celular ficou em torno de 30%, indicando tamanha citotoxicidade do extrato (Figura 2).

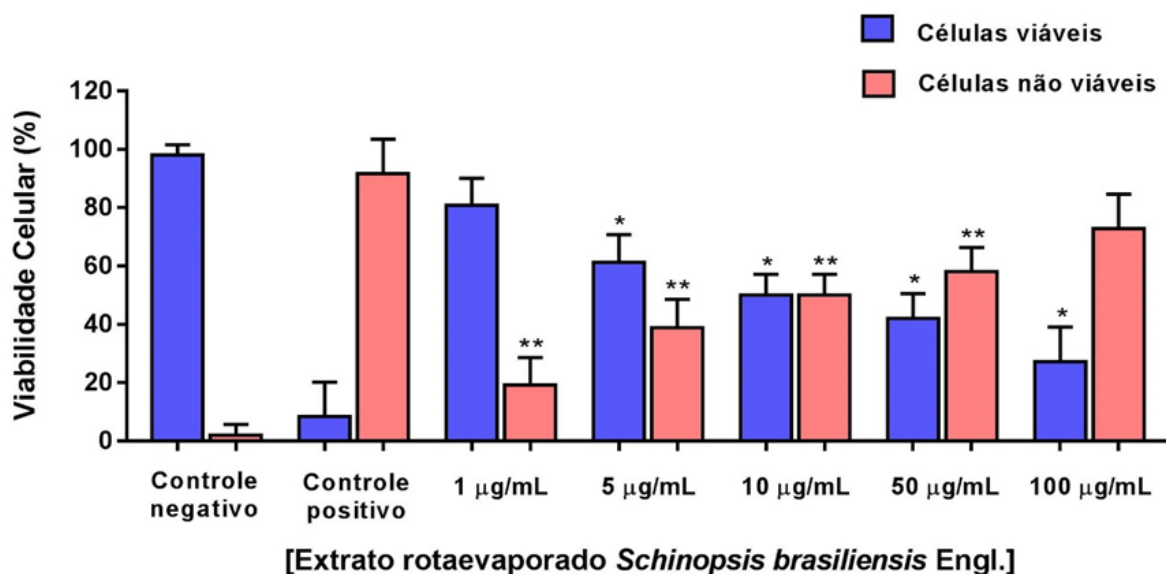
**Figura 1** – Confluência do tapete celular após 24 h do estímulo com extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Legenda: Células Vero foram cultivadas na presença de concentrações variando de 1µg/mL a 100µg/mL de *S. brasiliensis* Engl. A – Controle Negativo (Meio MEM); B – Controle Positivo (DMSO 10%); C – Concentração de 1µg/mL; D – Concentração de 5µg/mL; E – Concentração de 10µg/mL; F – Concentração de 50µg/mL; G – Concentração de 100µg/mL.

Fonte: Autoria própria

**Figura 2** – Percentual de Viabilidade das células Vero após tratamento com o extrato rotaevaporado *Schinopsis brasiliensis* Engl. por 24h.



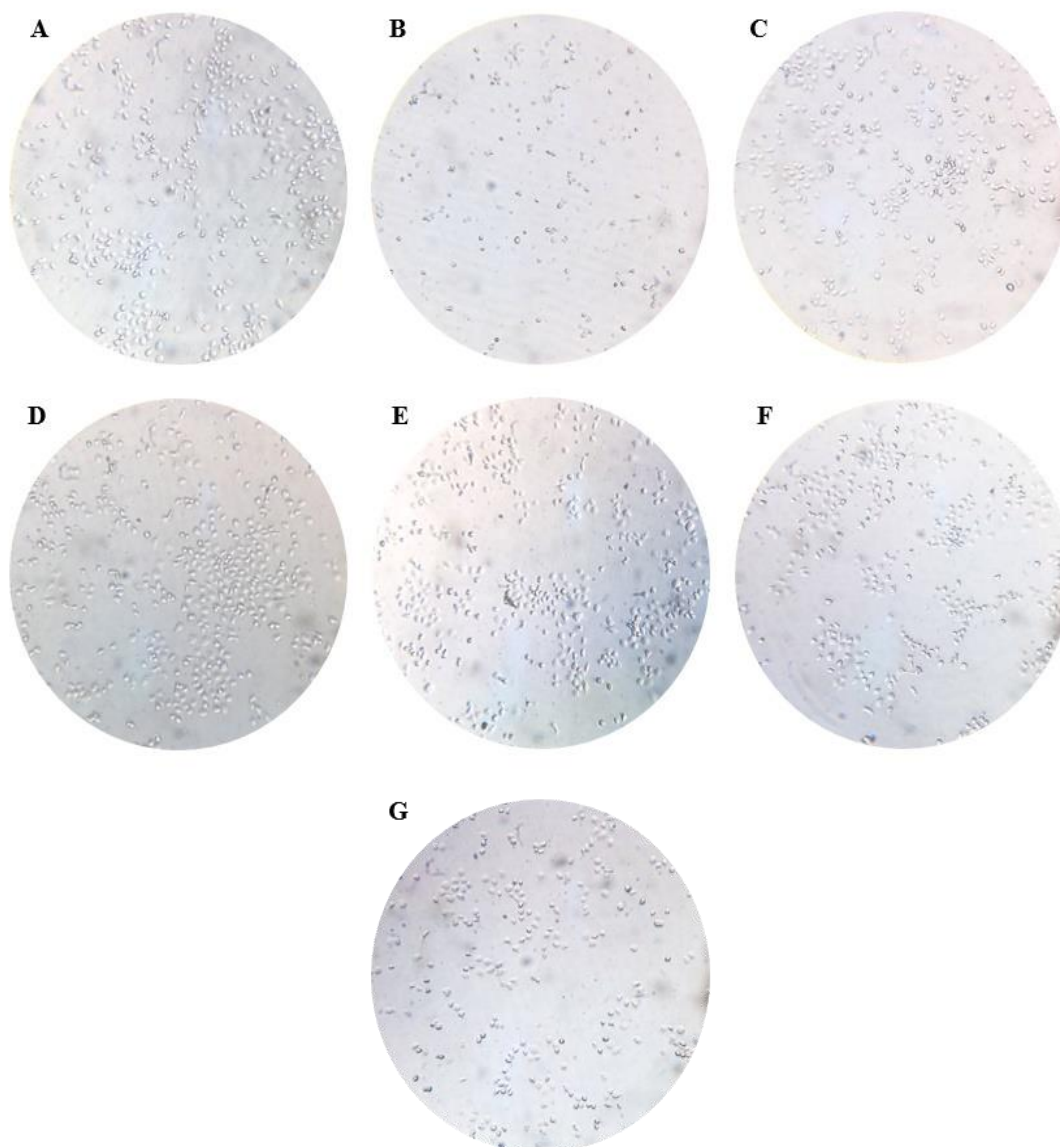
Legenda: \* =  $p < 0,05$  comparando com células viáveis do controle negativo, \*\*  $p < 0,05$  comparando com células não viáveis do controle positivo.

Fonte: Autoria própria

### 3.2 Ensaio de citotoxicidade em células C6/36 de *Aedes albopictus*

Nossos resultados revelaram que o extrato rotaevaporado *Schinopsis brasiliensis* Engl. nas concentrações 0,01µg/mL, 0,05µg/mL, 0,1µg/mL, 0,5µg/mL e 1µg/mL não foram tóxicos às células c6/36 de *Aedes albopictus* após incubação por 24h (Figura 3) e por 48h (Figura 4), mostrando que mesmo em diferentes concentrações ou prolongando-se o tempo de contato com o extrato, a viabilidade celular foi mantida (Figuras 5 e 6).

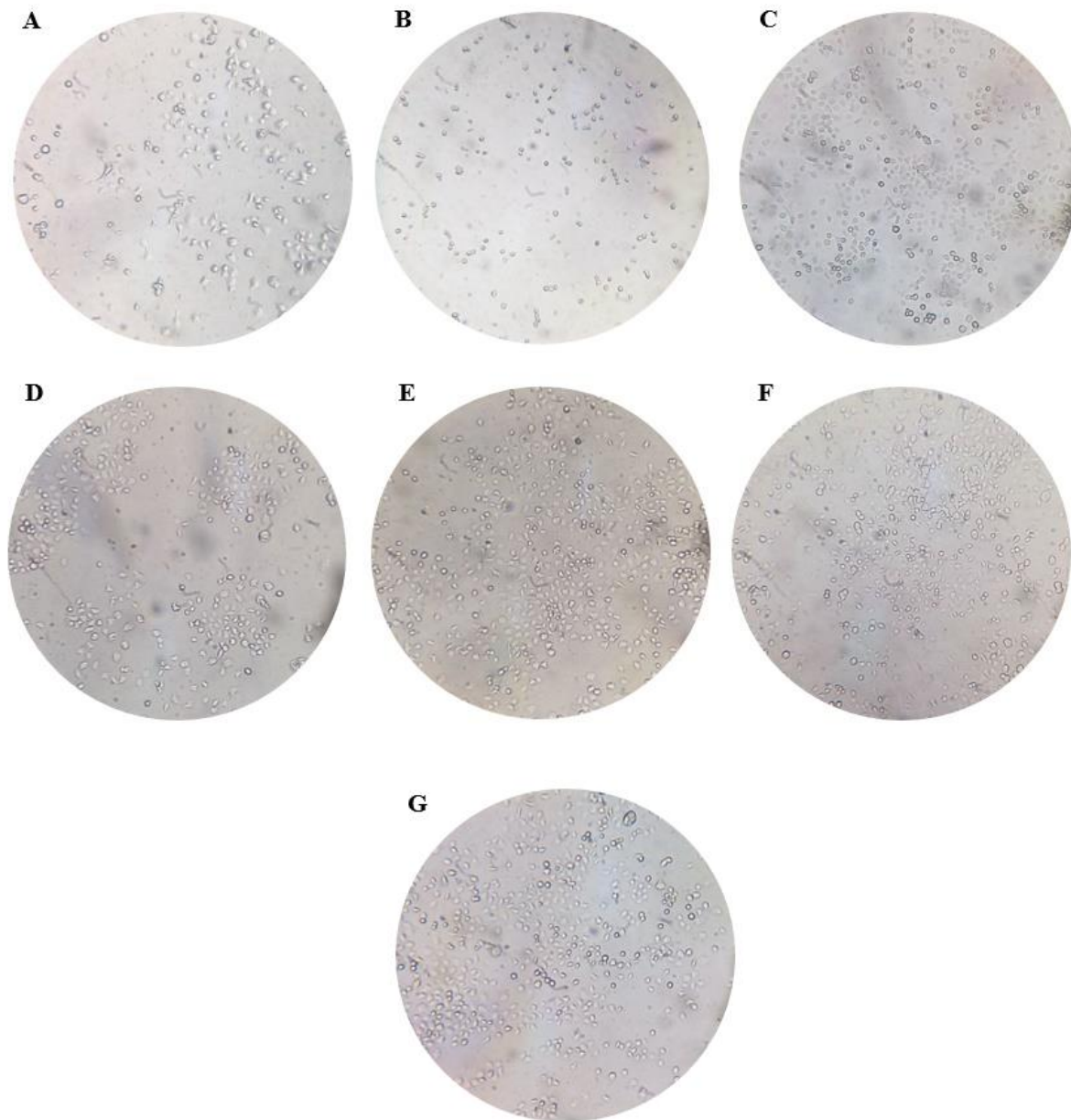
**Figura 3** – Confluência do tapete celular após 24 h do estímulo com extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Legenda: Células C6/36 foram cultivadas na presença de concentrações variando de 0,01 µg/mL a 1 µg/mL de *S. brasiliensis* Engl. A – Controle Negativo (Meio L15); B – Controle Positivo (DMSO 10%); C – Concentração de 0,01 µg/mL; D – Concentração de 0,05 µg/mL; E – Concentração de 0,1 µg/mL; F – Concentração de 0,5 µg/mL; G – Concentração de 1 µg/mL.

Fonte: Autoria própria

**Figura 4** – Confluência do tapete celular após 48 h do estímulo com extrato rotaevaporado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.

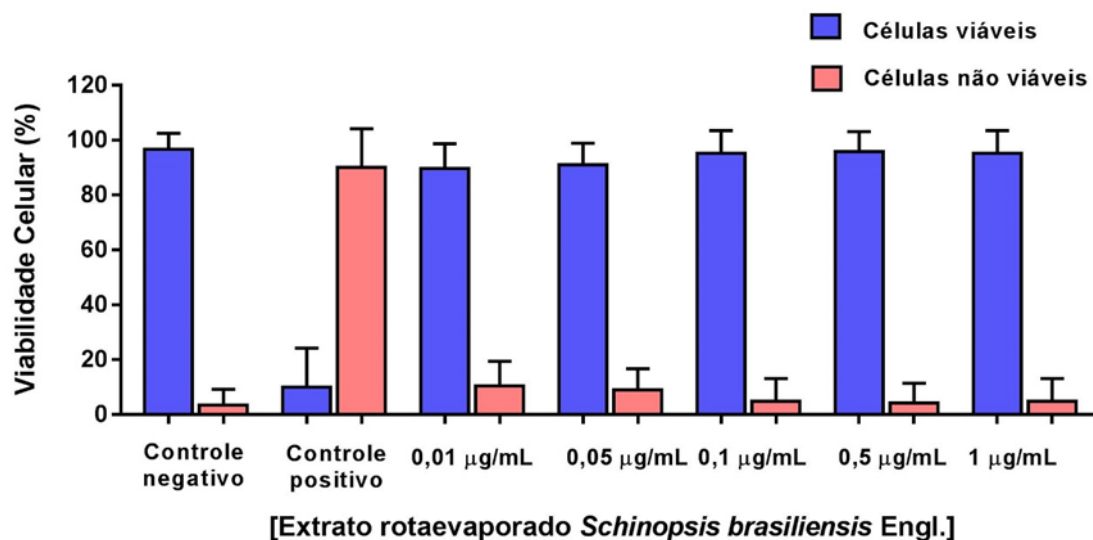


Legenda: Células C6/36 foram cultivadas na presença de concentrações variando de 0,01µg/mL a 1µg/mL de *S. brasiliensis* Engl. A – Controle Negativo (Meio L15); B – Controle Positivo (DMSO 10%); C – Concentração de 0,01µg/mL; D – Concentração de 0,05µg/mL; E – Concentração de 0,1µg/mL; F – Concentração de 0,5µg/mL; G – Concentração de 1µg/mL.

Fonte: Autoria própria

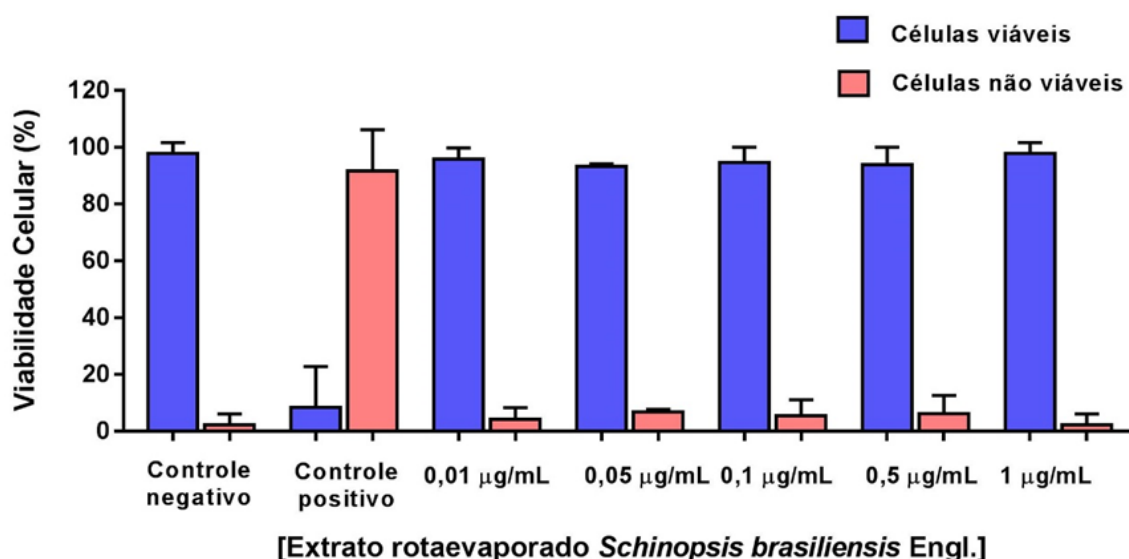


**Figura 5** – Percentual de Viabilidade das células C6/36 após tratamento com o extrato rotaevaporado *Schinopsis brasiliensis* Engl. por 24h.



Fonte: Autoria própria

**Figura 6** – Percentual de Viabilidade das células C6/36 após tratamento com o extrato rotaevaporado *Schinopsis brasiliensis* Engl. por 48h.



Fonte: Autoria própria

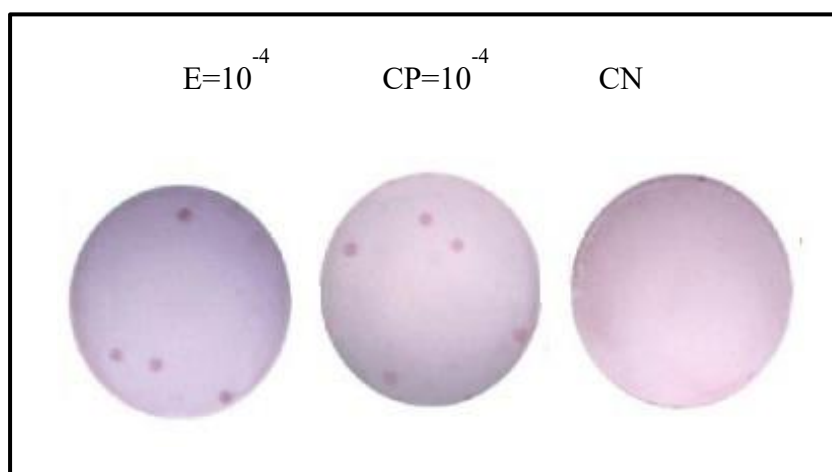
### 3.3 Ensaio de eficácia antiviral e titulação viral

Diante dos resultados prévios sobre a viabilidade das células Vero, refizemos os ensaios de citotoxicidade utilizando-se as células C6/36 do *Aedes albopictus* e diminuímos as concentrações utilizadas, variando-as entre 1 µg/mL, 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,5 µg/mL, e 0,01 µg/mL nos tempos de 24h e 48h.

Frente aos resultados satisfatórios de viabilidade das células do inseto, realizamos o ensaio de eficácia antiviral do extrato rotaevaporado de *Schinopsis brasiliensis* Engl. na concentração de 1 µg/mL em células C6/36 de *Aedes albopictus*. Preliminarmente, visando a obtenção de focos nítidos e de um título adequado no estoque dos vírus, realizamos o teste de eficácia do extrato frente a uma cepa de DENV4 que apresentava um título inicial satisfatório ( $7,6 \times 10^4$  PFU/mL) e indutora de focos nítidos, porém com quantidade limitada.

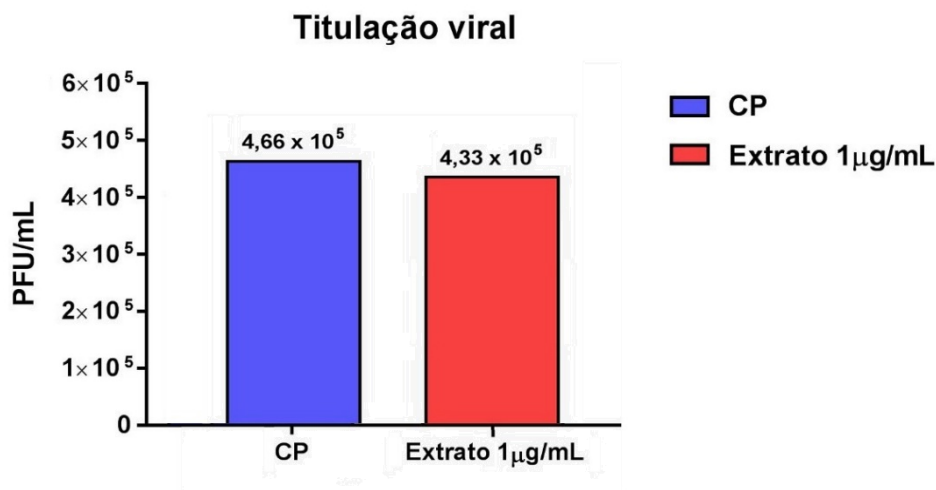
Nossos resultados revelaram que o extrato rotaevaporado *Schinopsis brasiliensis* Engl. na concentração de 1 µg/mL não apresentou redução significativa ( $p > 0,05$ ) do título viral contra o DENV4, em ensaio *in vitro* nas células C6/36 durante infecção por cinco dias e tratamento por 24h (Figuras 7 e 8).

**Figura 7** – Representação do ensaio de foco infeccioso e reação da imunoperoxidase. E – Extrato; CP – Controle Positivo; CN – Controle Negativo.



Fonte: Autoria própria

**Figura 8** – Titulação viral por ensaio de foco infeccioso em células C6/36 infectadas por DENV4 (com a retirada do inóculo) em PFU. Comparação das médias das triplicatas.



( $p > 0,05$ ).

Fonte: Autoria própria

O presente estudo buscou avaliar o possível efeito antiviral do extrato hidroalcoólico rotaevaporado da casca de *Schinopsis brasiliensis* Engl. na replicação *in vitro* do vírus dengue 4 em células *Aedes albopictus* linhagem C6/36. Para isso, avaliamos seu possível efeito citotóxico nessa linhagem celular bem como em células Vero em diferentes concentrações do extrato. Nas condições de estudo, observamos que o extrato em questão foi bem tolerado nas linhagens - celulares Vero e C6/36 de *Ae. albopictus* nas concentrações menores ou igual a 1 µg/mL, apresentando-se citotóxico nas demais concentrações testadas ( $p < 0,05$ ).

De fato, Silva et al, (2012) avaliaram a toxicidade dos extratos hidroalcoólicos obtido a partir da casca de *S. brasiliensis* Engl. frente a concentração letal (LC50) das substâncias para as larvas de *Artemia salina*. Os resultados indicaram que o extrato testado é tóxico, tendo LC50 = 428 µg/mL. Este achado foi relatado como possível elevada concentração de polifenóis (taninos, flavonoides e outros compostos fenólicos) presentes nesta planta e que são bem conhecidos por sua toxicidade contra *A. salina*.

A toxicidade aguda *in vivo* também foi avaliada por Chaves et al, (2015), mostrando que extrato hidroalcoólico rotaevaporado da casca de *S. brasilienses* apresenta baixa toxicidade aguda em ratos tratados com extrato na concentração de 2.000 mg/kg dose única, via oral, não sendo observados danos aos tecidos ou morte, considerando o extrato de baixa toxicidade. Silva et al, (2013) avaliaram o possível efeito

mutagênico e/ou antimutagênico do extrato etanólico das folhas *S. brasilienses* nas doses de 500 mg, 1.000 mg e, 2.000 mg, administrado dose única no aparelho digestório, via gavagem em camundongos. Através do teste de micronúcleo em sangue periférico de camundongos, os resultados obtidos revelaram que o extrato não manifestou nenhum efeito mutagênico e antimutagênico nas doses testadas.

Jovito et al, (2016) avaliaram a citotoxicidade em células mononucleares do sangue periférico humano, onde foi observado a indução e proliferação dessas células pelo extrato das folhas de *S. brasiliensis* testadas nas concentrações de interesse do estudo 78,12 µg/mL, 156,25 µg/mL, 312,5 µg/mL, 625 µg/mL e 1250 µg/mL, comparado com tratamento controle dimetilsulfóxido (DMSO), no teste de citotoxicidade. O extrato nas concentrações testadas não apresentou toxicidade em células humanas.

Tanto os extratos obtidos a partir da casca como o óleo obtido a partir da folha de *Schinopsis brasiliensis* Engl. têm mostrado na literatura, inúmeros efeitos antimicrobianos, antifúngico e antioxidante. Silva et al. (2012) avaliaram a atividade antifúngica e antibacteriana do extrato hidroalcolólico obtido a partir da casca de *S. brasiliensis*, utilizada as concentrações de 250 µg/mL a 2000 µg/mL, mostrando atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* respectivamente. A atividade contra *S. aureus* foi obtida com MIC 0,250 µL/µL.

O potencial antifúngico, anti-biofilme e citotóxico do extrato rotaevaporado da folha de *S. brasilienses* sobre *Candida spp* foram avaliados por Jovito et al, (2016). Na concentração de 125 µg/mL o extrato mostrou ser significativamente fungicida após 6 horas, contra as cepas testadas (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans* e *Candida tropicalis*), com valores de MIC e MFC variando entre 31,25 e 250 µg/mL, sendo as cepas de *C. albicans* com os maiores valores de MIC e MFC entre 0,375 e 3 µg/mL. Houve também redução na formação e nos biofilmes maduros uni e multiespécie para os períodos de 24 e 48h.

Como já relatado, existe relevância nas diversas propriedades biológicas dos polifenóis e flavonoides para as indústrias. Alguns estudos já demonstraram que compostos isolados a partir de polifenóis e flavonoides presentes em extratos de plantas medicinais apresentam atividade antiviral *in vitro* frente a DENV e outros vírus. Carneiro et al., (2016) demonstraram que um polifenol, galato de epigallocatequina (EGCG) presente em grandes quantidades no chá verde, inibiu a entrada de 1 log de vírus nas células Vero, e outros estudos relatados por ele demonstrou que o EGCG tem uma atividade antiviral intensa para muitos vírus, incluindo o vírus da imunodeficiência

humana (HIV), o vírus herpes simplex (HSV), vírus da gripe (FLU) e vírus da hepatite C (HCV).

Moghaddam et al, (2014) realizaram estudos *in vitro* em células Vero, demonstrando que a baicaleína, um flavonóide pertencente ao subgrupo de flavonas exerceu atividade virucida significativa sobre as partículas virais extracelulares, mostrando efeito anti-adsorção, interferindo nas diferentes etapas da replicação de DENV-2.

Zandi et al, (2011) realizaram estudo *in vitro* em células C6/36, com alguns flavanoides, que foram testados após a absorção do vírus às células, tratadas as células antes da infecção pelo vírus por 5 h e até 4 dias após a infecção. Foi visto que a quercetina apresentou uma atividade inibitória contra DENV-2 reduzindo os níveis de RNA do DENV-2 em 67%.

Ante ao exposto quanto a demonstração de alguns compostos de classes de polifenóis e flavanoides na atividade antiviral e, considerando-se que o extrato hidroalcoólico da casca de *S. brasiliensis* utilizado neste estudo apresentam esses compostos em grande quantidade, sugere-se que novos estudos sejam realizados visando a investigação do efeito desta planta contra a replicação do vírus dengue. Assim, novas linhagens celulares, diferentes concentrações do extrato bem caracterizado em sua composição fitoquímica e o uso de diferentes cepas virais podem relevar um possível efeito antiviral deste extrato.

Em acréscimo, pode-se atrelar o extrato de *S. brasiliensis* Engl. ou a sua fração acetato de etila, onde se encontra principalmente flavonoides e polifenóis, à nanopartículas para fins de liberação de fármacos. As nanopartículas quando comparadas a outros sistemas carreadores de fármacos, destacam-se na vetorização de ativos nos seus sítios de ação, bem como no controle da liberação destes, podendo diminuir a toxicidade e aprimorar a estabilidade, a fim de reduzir seus efeitos colaterais. Além disso em comparação com outros sistemas de entrega, a compatibilidade com os tecidos vivos do organismo, menor toxicidade, produção viável em grande escala, efetiva estabilidade durante a estocagem, como também o uso de uma concentração reduzida do ativo (MARCATO, 2009; PARK et al., 2013; PUGLIA & BONINA, 2012).

#### 4. CONCLUSÃO

Nosso estudo é um relato pioneiro na avaliação do possível efeito do extrato rotaevaporado da *S. brasiliensis* Engl. na inibição da replicação do vírus da dengue. Nele, verificou-se que o extrato estudado, mostrou-se tóxico em células Vero na maioria das concentrações avaliadas, sendo tolerável na concentração de 1µg/mL.

Quanto à viabilidade em células do inseto, nenhuma toxicidade foi verificada entre as concentrações testadas. A avaliação da eficácia antiviral revelou que não houve redução significativa dos títulos virais nas condições de cultura utilizadas. Porém, novos estudos visando delinear o possível efeito tóxico e antiviral dos extratos rotaevaporado de *S. brasiliensis* Engl. variando-se as condições de cultura e se testando as demais cepas virais, devem ser realizados visando um possível desenvolvimento de fármacos específicos contra dengue.

#### SUPORTE FINANCEIRO

O presente estudo teve apoio financeiro da Propesq/UFPB.

#### REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, U. P.; ANDRADE, L. H. C.; SILVA, A. C. O. Use of plant resources in a seasonal dry forest (Northeastern Brazil). **Acta botânica brasílica**, v. 19, n. 1, p. 27-38, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-33062005000100004>

ALBUQUERQUE, U. P. & OLIVEIRA, R. F. Is the use-impact on native caatinga species in Brazil reduced by the high species richness of medicinal plants?. **Journal of ethnopharmacology**, v. 113, n. 1, p. 156-170, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.05.025>

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 25 abr. 2013. Doi: 10.1038/nature12060.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue - Situação Epidemiológica / Dados**, 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/dengue/situacao-epidemiologica-dados>. Acesso em: 21 ago. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe – 23 Julho**: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 28 de 2019. Brasília: MDS, 2019.

CARNEIRO, B. M. *et al.* The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. **Virology**, v. 496, p. 215-218, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.06.012>

CELOTO, M. I. B. **Atividade antifúngica de extratos de Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia* L.) sobre *Colletotrichum musae* (Berk. & Curtis)** *Arx.* 2005. 73 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Faculdade de Engenharia, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira, 2005.

CHAVES, T. P. *et al.* Atividade antimicrobiana das folhas de *Schinopsis brasiliensis* Engler. **Biofar**, v. 5, n. 2, p. 11-17, 2011. DOI: <https://doi.org/10.5935/2446-4775.20150013>

CHAVES, T. P.; BARBOSA, A. S.; NUNES, L. E.; SILVA, K. M. A. DÁ ; SIMÕES, M. O. DA S. ; SANTOS, R. L. ; CATÃO, R. M. R. ; SANTOS, V. L. ; MEDEIROS, A. C. D.. Evaluation of the potential modulator of bacterial resistance, acute toxicity and chemical composition of *Schinopsis brasiliensis* Engl. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 33, p. 843-849, 2015. Doi: 10.5897/AJPP2015. 4381

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241-256, 2009. DOI: <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090024>

DONATI, M. *et al.* Radical scavenging and antimicrobial activities of *Croton zehntneri*, *Pterodon emarginatus* and *Schinopsis brasiliensis* essential oils and their major constituents: estragole, trans-anethole,  $\beta$ -caryophyllene and myrcene. **Natural product research**, v. 29, n. 10, p. 939-946, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.964709>

GONZALEZ, O. *et al.* The heat shock protein inhibitor Quercetin attenuates hepatitis C virus production. **Hepatology**, v. 50, n. 6, p. 1756-1764, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23232>

GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. **Archives of medical research**, v. 33, n. 4, p. 330-342, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(02\)00378-8](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(02)00378-8)

JOVITO, V. C. **Atividades anti-Candida e análise da citotoxicidade do extrato da folha da *Schinopsis brasiliensis* Engl.** 2016. 47 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

LEARDKAMOLKARN, V. *et al.* The inhibitory actions of *houltuynia cordata* aqueous extract on dengue virus and dengue-infected cells. **Journal of food biochemistry**, v. 36, n. 1, p. 86-92, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2010.00514.x>

MARCATO, P. "Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas." **Revista Eletrônica de farmácia**, v. 6, n. 2, 2009. DOI: <https://doi.org/10.5216/ref.v6i2.6545>

MAZZUCCO, M. B. *et al.* Antiviral activity of an N-allyl acridone against dengue virus. **Journal of biomedical science**, v. 22, n. 1, p. 29, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0134-2>

MOGHADDAM, E. *et al.* Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. **Scientific reports**, v. 4, p. 5452, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep05452>

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista brasileira de farmacognosia**, São Paulo, SP. Vol. 20, n. 4, p. 641-650, ago./set., 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000400026>

PARK, M. J.; BALAKRISHNAN, P.; YANG, S. G. Polymeric nanocapsules with SEDDS oil-core for the controlled and enhanced oral absorption of cyclosporine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, p. 757-764, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.018>

PUGLIA, C.; BONINA, F. Lipid nanoparticles as novel delivery systems for cosmetics and dermal pharmaceuticals. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 4, p. 429-441, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.666967>

SANTOS, C. C. S. *et al.* Evaluation of the toxicity and molluscicidal and larvicidal activities of *Schinopsis brasiliensis* stem bark extract and its fractions. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 3, p. 298-303, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.07.006>

SANTOS, F. *et al.* A review on dengue diagnosis and epidemiology by a regional reference laboratory from 1986 to 2011, Rio de Janeiro, Brazil. **Dengue Bulletin World Health Organization South-East Region Western Pacific Region**, v. 37, p. 61-76, 2013.

SILVA, M. S. P. *et al.* Study bioprospecting of medicinal plant extracts of the semiarid northeast: contribution to the control of oral microorganisms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/681207>

SILVA, M. B. **Avaliação in vivo do potencial mutagênico e antimutagênico do extrato obtido das folhas de *Schinopsis Brasiliensis* Engl. através do teste de micronúcleo em camundongos.** 2013. 24f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2013.

SARAIVA, A. M. *et al.* Atividade antimicrobiana e sinérgica das frações das folhas de *Schinopsis brasiliensis* Engl. frente a clones multirresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 2, p. 199-207, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200006>

SOUZA, P. H. S. **Potencial de extratos da *Schinopsis brasiliensis* Engl. para desenvolvimento de produtos odontológicos.** 2015. 132 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Odontologia - PPGO) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue and severe dengue. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> Acesso em: 30 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Dengue control. **Epidemiology**, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>. Acesso em: 21 ago. 2019.

ZAKARYAN, H. *et al.* Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. **Archives of virology**, v. 162, n. 9, p. 2539-2551, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>

ZANDI, K. *et al.* Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. **Virology journal**, v. 8, n. 1, p. 560, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-560>



## Investigação Da Atividade Antiviral Do Extrato Nebulizado De *Schinopsis Brasiliensis* Engl. Na Replicação Do Dengue Vírus

Waldecir Oliveira de Araújo Júnior<sup>1</sup>, Ana Cláudia Dantas de Medeiros<sup>2</sup>,  
Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>3</sup>, Ana Isabel Vieira Fernandes<sup>4</sup>,  
Priscilla Anne Castro de Assis<sup>5</sup>, Renato Antônio dos Santos Oliveira<sup>5</sup>  
Joelma Rodrigues de Souza<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Graduado em Biotecnologia. Universidade Federal da Paraíba - UFPB

<sup>2</sup> Docente do Departamento de Farmácia e Biologia. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB

<sup>3</sup> Docente da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba – UFPB

<sup>4</sup> Docente do Departamento de Promoção da Saúde e Médica infectologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley - Universidade Federal da Paraíba – UFPB;

<sup>5</sup> Docente do Departamento de Fisiologia e Patologia. Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

### RESUMO

A dengue é uma doença antiga, com registros datados desde o século XVIII, todavia, nas últimas décadas vem se destacando pelo ressurgimento de epidemias frequentes associadas a formas clínicas graves. Fármacos antivirais específicos que possam controlar a replicação viral e/ou infecção celular no vetor são almejadas para erradicar as infecções causadas por esses vírus. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi investigar a atividade antiviral in vitro do extrato nebulizado de *Schinopsis brasiliensis* Engl. contra o vírus dengue. O extrato foi testado em diferentes concentrações (1µg/mL; 5µg/mL; 10µg/mL; 50µg/mL e 100µg/mL) em células de mamíferos (VERO) e em diferentes concentrações (1µg/mL; 0,5µg/mL; 0,1µg/mL; 0,05µg/mL e 0,01µg/mL) em células de inseto (C6/36 de *Aedes albopictus*). A ação antiviral do extrato foi testada na concentração de 1µg/mL nas células do inseto infectadas com o DENV-4. Nossos resultados revelaram que o extrato nebulizado da *S. brasiliensis* Engl. mostrou-se tóxico para células VERO nas concentrações de 5µg/mL; 10µg/mL; 50µg/mL e 100µg/mL, entretanto, mostrou-se citotolerável na concentração de 1µg/mL. Em células C6/36, o extrato não apresentou toxicidade em nenhuma das concentrações testadas. Na avaliação da eficácia antiviral, o extrato não conferiu redução significativa dos títulos virais entre as células infectadas tratadas com o extrato e as células infectadas não tratadas nas condições do estudo. Assim, novos ensaios são propostos para avaliação do efeito antiviral frente as diferentes linhagens celulares, cepas virais e concentrações do extrato que possam contribuir com o desenho de desenvolvimento de fármacos específicos contra a dengue.

**Palavras Chave:** *Schinopsis brasiliensis* Engl, dengue vírus, antivirais.

## 1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença antiga, com registrados datados desde o século XVIII, todavia, nas últimas décadas vem se destacando pelo ressurgimento de epidemias frequentes e associadas a formas clínicas graves (MACKENZIE et al., 2004). Ademais, a dengue é uma das principais arboviroses humana, considerada um grave problema de saúde pública em várias regiões do mundo e causada por um dos quatro sorotipos, antigenicamente distintos do vírus dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), pertencentes ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* (DUSSART et al., 2020).

No Brasil, onde ocorre a circulação dos quatro sorotipos virais, vários estados são endêmicos com surtos epidêmicos sendo referenciados em diferentes cidades do país. Em 2021, até a 23ª SE foram registrados 379.150 casos (taxa de incidência de 179,1 casos por 100 mil hab.) de dengue no Brasil. Em comparação com o ano de 2020, houve uma redução de 55,4% de casos registrados para o mesmo período analisado. Dessa forma, vale ressaltar que desde fevereiro de 2020 o Brasil enfrenta uma pandemia da COVID-19 e esta diminuição pode ser consequência do receio da população em procurar atendimento em uma unidade de saúde, bem como uma possível subnotificação ou atraso nas notificações das arboviroses, associadas a mobilização das equipes de vigilância e assistência para o enfrentamento da pandemia (BRASIL, 2021).

Partindo desse pressuposto, o tratamento para as infecções provocadas pelo DENV é totalmente sintomático, podendo ser usado analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides. Dessa forma, várias formas de combate visando a redução da disseminação viral são propostas, entretanto, o controle do vetor ainda é a medida preventiva existente. Contudo, é pouco eficiente e difícil de ser mantida por depender de grandes investimentos com recurso humanos e produtos especializados, além de campanhas educacionais que captem a atenção da população (GUBLER; CLARK, 1994). Vias alternativas de combate ao vetor são propostas e fármacos antivirais específicos que possam controlar a replicação viral e/ou infecção celular no vetor são almejadas para erradicar as infecções causadas por estes vírus. Assim, diversas moléculas orgânicas oriundas de extratos vegetais têm sido estudadas com esses objetivos (GONZALEZ et al., 2009; LEARDKAMOLKARN et al., 2011; MAZZUCCO et al., MULIAWAN et al., 2008; 2015; CHAVES et al., 2015; CARNEIRO et al., 2016).

Tendo em vista a busca por extratos vegetais eficazes e considerando as plantas da região da Caatinga no Brasil, a *Schinopsis brasiliensis* é uma das plantas medicinais popularmente disseminada na região e na medicina popular, ela é utilizada para formular misturas para o tratamento da gripe, diarreia e inflamações em geral (CHAVES et al., 2015).

Os extratos da *Schinopsis brasiliensis* Engl. desempenham efeitos antibacterianos frente ao *Staphylococcus aureus* multirresistente, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa* (CHAVES et al., 2011; SILVA et al., 2012; SARAIVA et al., 2013) e atividade antifúngica frente ao gênero *Candida* (JOVITO, 2016). Por outro lado, o potencial antiviral desse extrato ainda não foi totalmente elucidado. Devido ao grande interesse desse extrato na saúde humana, faz-se necessário aprofundar os estudos e avaliar o possível efeito antiviral desse extrato frente ao vírus dengue responsável por uma das arboviroses mais disseminadas do mundo. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi investigar a atividade antiviral in vitro do extrato nebulizado de *Schinopsis brasiliensis* Engl. contra o vírus dengue.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Cultivo de células de insetos

Células de *Aedes albopictus* linhagem c6/36 foram mantidas em meio de cultura Leibovitz-15 – L15 - (Sigma) suplementado com 5% soro bovino fetal – SFB (Gibco) a 28°C. Os estoques de células foram mantidos a -80°C até sua utilização para cultura.

### 2.2 Cultivo de vírus

Isolados virais do dengue foram mantidos acondicionados a -80°C. Os vírus foram obtidos de amostras de pacientes infectados na cidade de João Pessoa – PB, mediante execução de projeto anterior desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (CAEE 17921713.2.1001.5188). Os estoques virais foram crescidos em células de *Aedes albopictus* linhagem C6/36 e após a observação do efeito citopático induzido pelos vírus, os sobrenadantes foram coletados, suplementados com 20% de soro bovino fetal e utilizados nos ensaios de titulação.

### 2.3 Cultura de células de mamíferos (Vero)

Linhagem de células Vero (células epiteliais renais extraídas do macacoverde africano) foram cultivadas em meio DMEM – Dulbecco's Modified Eagle's Medium - (Gibco) suplementado com 10% de SFB (Gibco), L-Glutamina 2mM (Gibco) e penicilina/estreptomicina/anfotericinaB 100U/mL (Gibco) para fins de utilização nos ensaios de foco infeccioso.

#### **2.4 Ensaio de citotoxicidade em células Vero**

As células Vero foram semeadas em placas de 24 poços ( $5 \times 10^4$  células/poço) e incubadas por 24 h a 37°C e 5% CO<sub>2</sub> após o plaqueamento. Após a primeira incubação, o meio de cultura DMEM foi aspirado e repostado em um volume de 1000µL juntamente com os tratamentos de extratos de planta nas concentrações: 1µg/mL; 5µg/mL; 10µg/mL; 50µg/mL e 100µg/mL.

Foi utilizado como controle negativo as células sem estímulo em meio de cultura, e o meio com DMSO a 10% como controle positivo. As placas foram então incubadas na presença do estímulo por 24h a 37°C e 5% CO<sub>2</sub>. O meio de cultura foi aspirado e as células tripsinizadas. Após a tripsinização, a suspensão das células em meio de cultura foi diluída (1:4) e em Trypan Blue (método colorimétrico) e a viabilidade celular determinada em câmara de Neubauer. Todos os testes foram realizados em triplicata.

#### **2.5. Ensaio de citotoxicidade em células de inseto**

As células C6/36 de *Aedes albopictus* foram semeadas em placas de 24 poços ( $5 \times 10^4$  células/poço) e incubadas por 24h – 28°C. Posterior a primeira incubação, o meio de cultura L-15 foi aspirado e as células tratadas com um volume de 1000µL do extrato da planta nas concentrações: 1µg/mL; 0,5µg/mL; 0,1µg/mL; 0,05µg/mL e 0,01µg/mL. Para controle negativo foi utilizado as células sem estímulo em meio de cultura. Para controle positivo foi utilizado o meio em 10% de DMSO 10%. As placas foram então incubadas na presença do estímulo por 24h e 48h. Após o período de incubação, o meio de cultura foi aspirado e as células removidas mediante prévia trepidação manual. A suspensão celular foi reservada em eppendorfs de 2mL e alíquotada para contagem de células na câmara de Neubauer e então avaliada a viabilidade celular utilizando o método colorimétrico com Trypan Blue.

## 2.6 Ensaio de eficácia antiviral

As células C6/36 foram cultivadas em meio L-15 (Sigma) suplementado com 5% soro bovino fetal – SFB (Gibco) e 100 U/mL de penicilina/estreptomicina, em estufa a 28°C. Placas de 24 poços ( $8 \times 10^4$  células/poço) foram preparadas com cultura de células C6/36 e incubadas por 24 h. Em seguida, o meio das placas foi removido e adicionado 200  $\mu$ L da suspensão viral de DENV4 (MOI 0,1). As placas foram incubadas por 1 h para internalização viral, mexendo lentamente a cada 15 minutos para melhor distribuir o inóculo.

Em seguida, o inóculo foi removido e as placas foram lavadas duas vezes com PBS 1X (500  $\mu$ L/poço). Logo após, seguida, foi adicionado 1mL/poço do extrato nebulizado de *S. brasiliensis* Engl. na concentração de 1 $\mu$ g/ mL diluído em meio L-15, assim como a adição do meio L-15 foi realizada nos controles negativo (não infectado) e positivo (infectado não tratado), sendo incubados por 24h – 28°C. Depois deste período, os sobrenadantes foram coletados e armazenados a -80°C para posterior determinação do título viral. Todas as amostras foram realizadas em triplicata.

## 2.7 Ensaios de Titulação Viral – Ensaio do foco infeccioso

Os vírus foram titulados por ensaio do foco infeccioso e a reação da imunoperoxidase em células C6/36 em meio L15 (5% SFB). Brevemente, as células foram semeadas em placas de 24 poços na concentração de  $3 \times 10^5$  células/poço, 48 horas antes do ensaio, incubadas a 28°C. No dia do ensaio, o meio foi removido da placa e as células foram tratadas com diluições seriadas ( $10^{-1}$  a  $10^{-6}$ ) dos sobrenadantes dos ensaios de eficácia antiviral infectados e tratados e infectados e não tratados.

Adicionalmente, poços com controle negativo deste ensaio apenas com a concentração celular e meio de cultura foram delineados. As placas então foram homogeneizadas por 15 min a temperatura ambiente em homogeneizador orbital (tipo *shaker*). Em seguida, incubadas a 28°C por 45 min para adsorção viral. Após a adsorção, as diluições dos poços foram removidas e adicionados 1ml de meio semissólido [contendo 2% *Carboxymethyl cellulose* (CMC), 2% Soro fetal bovino (SFB) e meio L15 - 2x] em cada poço. As placas foram incubadas a 28°C por 5 dias.

Após o período de incubação, o meio semissólido foi removido e as placas mantidas invertidas para a retirada do excesso de meio, então os poços foram lavados uma vez com PBS 1x e foi adicionado 1 mL do fixador (30% acetona em PBS 1x) para

cada poço e mantido a 4°C por 13 min. O fixador foi removido, os poços foram lavados uma vez com PBS 1x, e as placas foram deixadas para secar na estufa durante 24 h antes da revelação dos focos pela reação da imunoperoxidase. Após esse período, em cada poço, foi adicionado 200 µL de anticorpo primário policlonal produzido contra flavivírus (diluído na proporção de 1:100 em tampão de ligação (1000 mL PBS 1x; 29.5 g NaCl e 100 µL *Tween*-20), sendo incubado a 37°C por 1 h. Os poços então foram lavados três vezes com o tampão de lavagem (1000 mL PBS 1x e 500 µL *Tween*-20) e foi adicionado 200 µL de anticorpo secundário *HRP-recProtein G* em cada poço (diluído na proporção de 1:500 em tampão de ligação) e foi incubado a 37°C por 1 h e depois os poços foram lavados três vezes com o tampão de lavagem. Então foi adicionado 200 µL do substrato *3-amino-9-etilcarbazole* – AEC - (1 comprimido de AEC diluído em 6 mL de N,N-dimetilformamida; 93,8 mL de tampão do substrato e 200 µL 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) em cada poço e as placas foram cobertas com papel alumínio e incubadas a 37°C até o aparecimento dos focos, que durou entre 10 a 60 min.

Após o aparecimento dos focos, os poços foram lavados com água destilada e as placas deixadas para secar para então se realizar a contagem dos focos, para a determinação do título viral (média do número de focos obtidos na diluição em que se contou as placas X fator de diluição x diluição em que as placas foram contadas, a fim de expressar o título viral em PFU/mL).

### **2.8 Obtenção do extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.**

O extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. foi caracterizado, extraído e isolado conforme descrito em Chaves et al. (2015).

### **2.9 Análise Estatística**

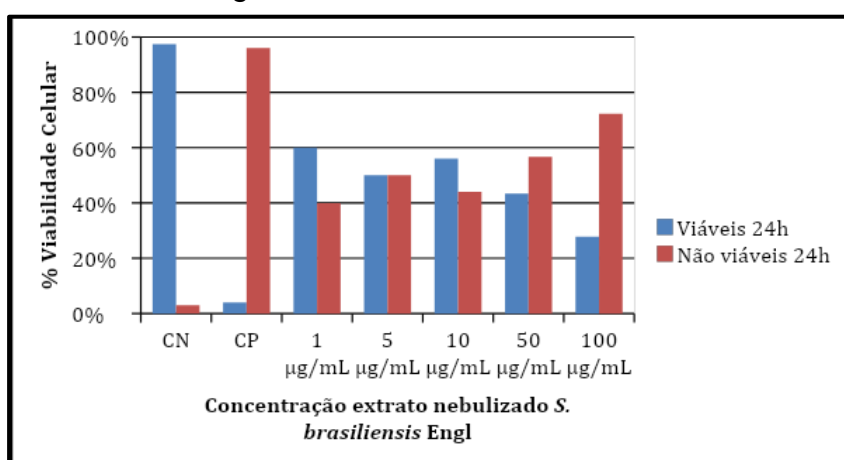
Análise estatística foi realizada avaliando-se a diferença de titulação viral entre as células tratadas com o extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. nas concentrações e tempos de incubação determinados e as células não tratadas, utilizando-se o software GraphPad Prism v.07 for Windows (La Jolla, CA). Os dados foram compilados e a diferença das médias analisadas através do teste Mann-Whitney. Em todos os casos, o erro alfa de 5% foi adotado.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Citotoxicidade em Células Vero

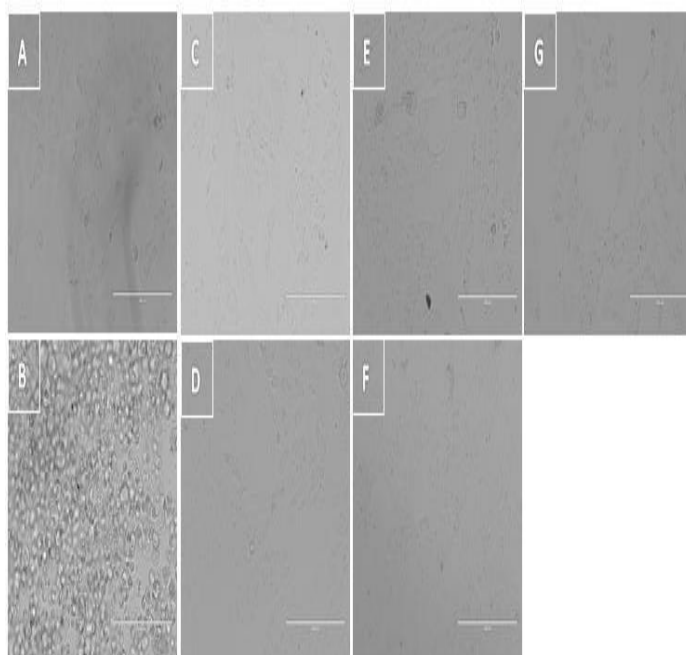
Nossos resultados revelaram que o extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. nas concentrações 5µg/mL; 10µg/mL; 50µg/mL e 100µg/mL foram citotóxicos às células Vero apresentando uma viabilidade celular inferior a 80% conforme pode ser ilustrado nas Figuras 1e 2. No entanto, na concentração de 1µg/mL houve redução da citotoxicidade, com viabilidade em torno de 60%.

**Figura 1.** Porcentagem de células viáveis após estímulo com extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Legenda: Células VERO foram cultivadas na presença de concentrações variando de 1µg/mL a 100µg/mL de *S. brasiliensis* Engl. **Fonte:** Autor, 2021.

**Figura 2 - Confluência do tapete celular após estímulo com extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.**

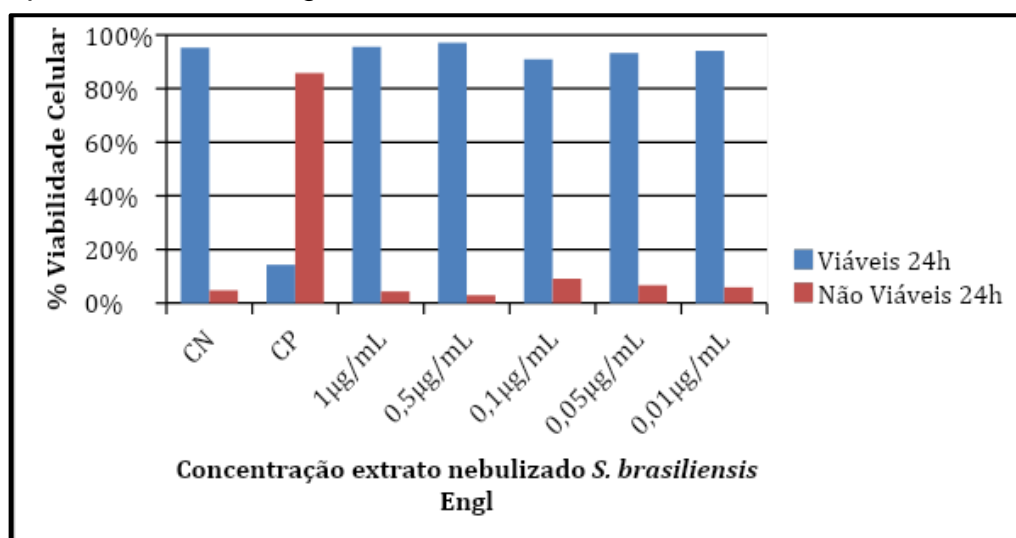


Legenda: Células VERO foram cultivadas na presença de concentrações variando de 1µg/mL a 100µg/mL de *S. brasiliensis* Engl. A – Controle Negativo (Meio DMEM); B – Controle Positivo (DMSO 10%); C – Concentração de 1µg/mL; D – Concentração de 5µg/mL; E – Concentração de 10µg/mL; F – Concentração de 50µg/mL; G – Concentração de 100µg/mL **Fonte:** Autor, 2021.

### 3.2 Citotoxicidade em Células C6/36

A viabilidade das células de *Aedes albopictus* linhagem C6/36 foi avaliada frente ao extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl. nas concentrações 1µg/mL; 0,5µg/mL; 0,1µg/mL; 0,05µg/mL e 0,01µg/mL por 24h e por 48h. Nossos achados revelaram que a viabilidade celular foi superior a 80% em todas as concentrações utilizadas nos intervalos de tempo avaliados (Figuras 3, 4 e 5).

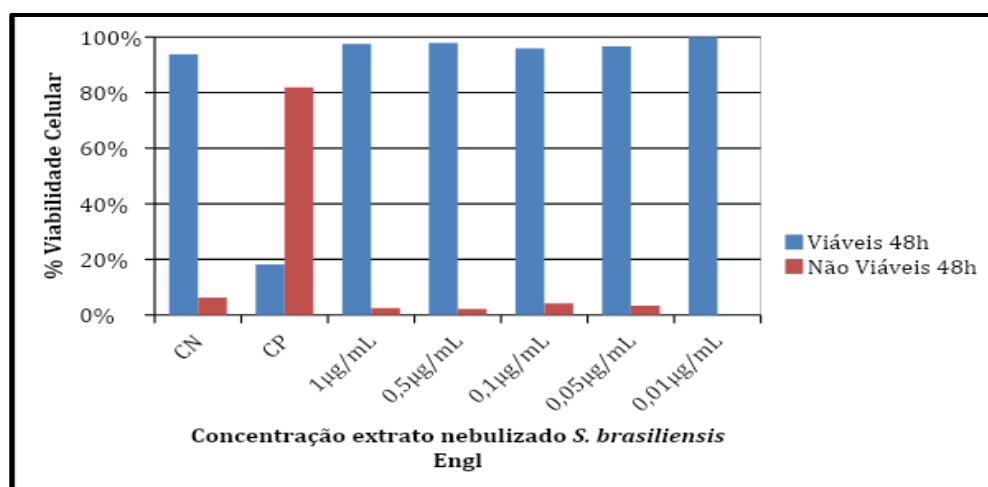
**Figura 3** - Porcentagem de células viáveis após estímulo com extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Legenda: Células C6/36 foram cultivadas na presença de concentrações variando de 1 µg / mL a 0,01 µg / mL de *S. brasiliensis* Engl por 24 horas.

Fonte: Autor, 2021.

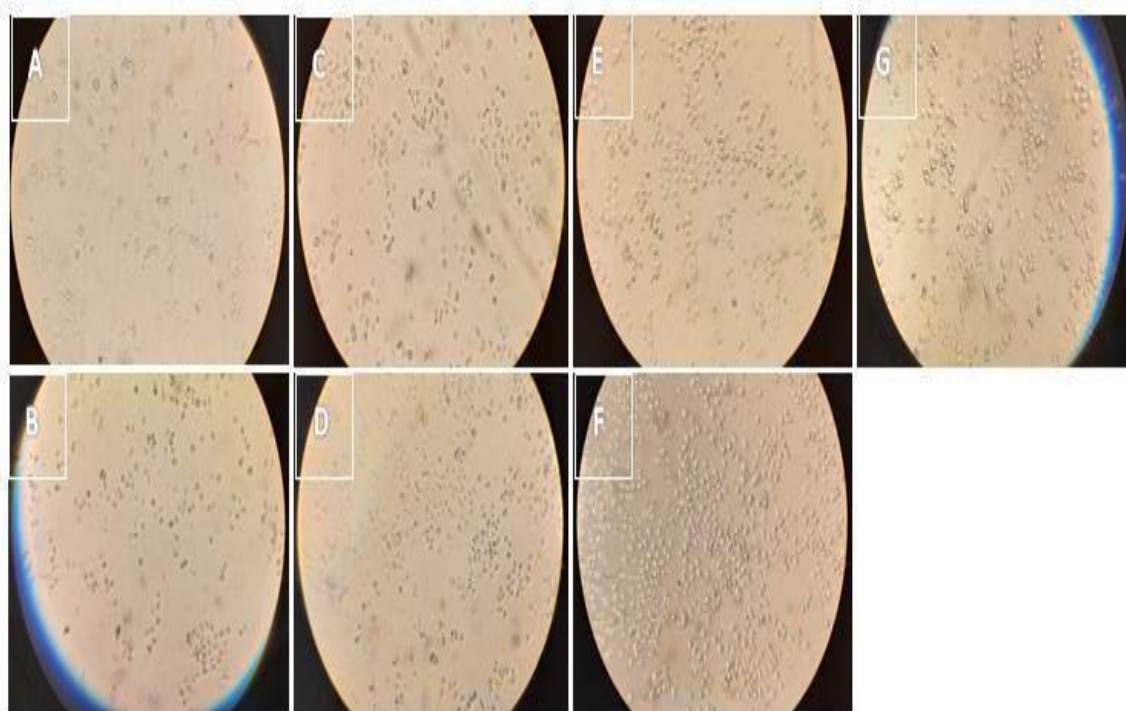
**Figura 4** - Porcentagem de células viáveis após estímulo com extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Legenda: Células c6/36 foram cultivadas na presença de concentrações variando de 1 µg / mL a 0,01 µg / mL de *S. brasiliensis* Engl por 48 horas. Fonte: Autor, 2021.



**Figura 5** - Confluência do tapete celular após estímulo com extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Legenda: Células C6/36 foram cultivadas na presença de concentrações variando de 1 µg / mL a 0,01 µg /mL de *S. brasiliensis* Engl. A – Controle Negativo (Meio L-15); B – Controle Positivo (DMSO 10%); C – Concentração de 1µg/mL; D – Concentração de 0,5µg/mL; E – Concentração de 0,1µg/mL; F – Concentração de 0,05µg/mL; G – Concentração de 0,01µg/mL.

**Fonte:** Autor, 2021.

A partir dos resultados preliminares de citotoxicidade nas células Vero, refizemos os ensaios de citotoxicidade nas células C6/36 do *Aedes albopictus* e diminuimos as concentrações utilizadas, variando-as entre 1µg/mL, 0,05µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,5 µg/mL, e 0,01 µg/mL nos tempos de 24h e 48h. Em todas as condições testadas, o extrato não se revelou citotóxico nessa linhagem celular. É possível que as células do vetor apresentem mecanismo de adaptação e resistência celular maior devido ao uso frequente de inseticidas usados na Saúde Pública (BROGDON, 1998). Dessa forma, acreditamos que as células de inseto apresentem resistência superior as células de mamíferos devido a exposição do mosquito vetor a uma gama de inseticidas o que ao longo dos anos pode ter conferido características adaptativas frente a moléculas tóxicas presentes nos compostos orgânicos e inorgânicos com potencial inseticida.

### **3.3 Ensaio de eficácia antiviral e titulação viral**

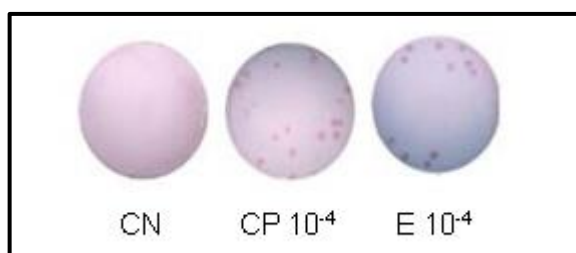
Diante do resultado de citotoxicidade das células C6/36 de *Aedes albopictus*, realizamos o ensaio de eficácia antiviral do extrato nebulizado de *Schinopsis brasiliensis*

<https://doi.org/10.53924/biomas1.08>

Engl. na concentração de 1 µg/mL. Inicialmente, prevíamos realizar o teste de eficácia antiviral nas diferentes concentrações do extrato testadas e não tóxicas. Contudo, em virtude das limitações apresentadas nos ensaios de titulação viral, como a obtenção de focos nítidos e de um título adequado no estoque dos vírus, optamos por realizar o teste frente a uma cepa de DENV4 que apresentava um título inicial satisfatório (7,6x10<sup>4</sup> PFU/mL) e indutora de focos nítidos, porém com quantidade limitada.

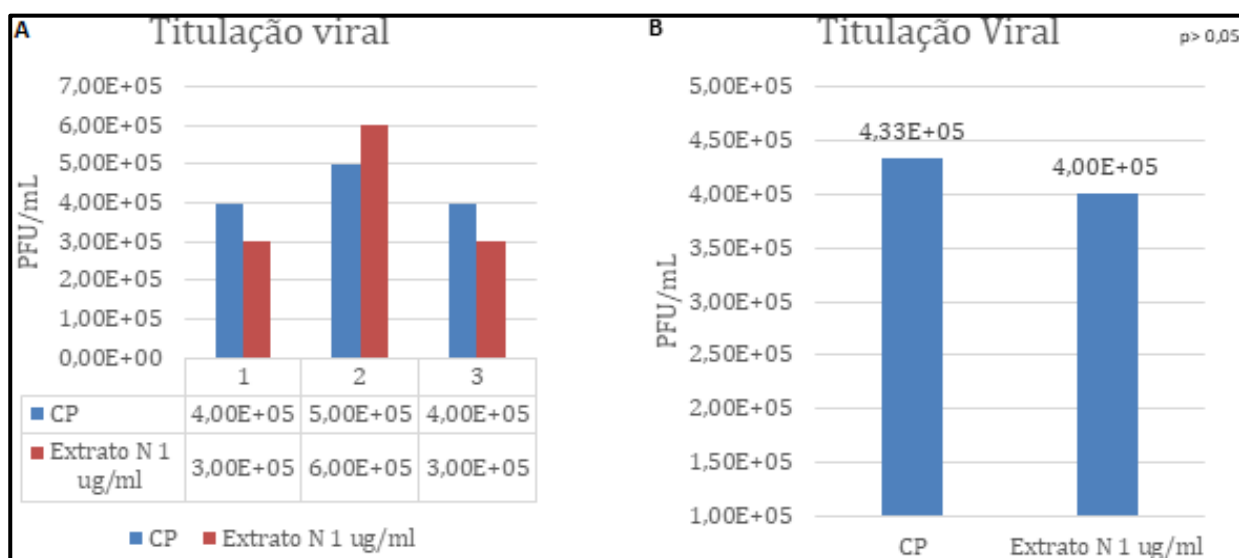
Assim, quando avaliamos a eficácia do extrato nebulizado de *Schinopsis brasiliensis* Engl. na concentração de 1 µg/mL frente à infecção pelo DENV4, em ensaio de placa para foco infeccioso e contagem das células infectadas utilizando-se reação de imunoperoxidase, nossos resultados revelaram que não houve redução significativa (p>0.05) dos títulos virais nas condições de estudo entre as células tratadas com o extrato e as células infectadas não tratadas conforme Figuras 6 e 7.

**Figura 6** – Representação do foco infeccioso revelado pela reação da imunoperoxidase.



Fonte: Autor, 2021.

**Figura 7** – Titulação viral por ensaio de foco infeccioso em células C6/36 infectadas por DENV4 (com a retirada do inóculo) em PFU.



Legenda: Em A: valores da triplicata de cada média da diluição 10<sup>-4</sup>. Em B: Comparação das médias das triplicatas (p>0,05). Fonte: Autor, 2021.

Estudos prévios envolvendo o extrato nebulizado da *S. brasiliensis* Engl. têm mostrado seus vários efeitos antimicrobianos. Santos et al., (2013) avaliaram a atividade antimicrobiana do extrato nebulizado de folhas de *S. brasiliensis* na concentração de 50 µg/mL a 500 µg/mL em diluições de ágar frente *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *S. oralis* e *S. parasanguis* conferindo uma atividade de inibição em todos os microrganismos testados. Ademais, a toxicidade do extrato foi aferida na concentração de 250 µg/mL a 2000 µg/mL em *Artemia salina* por 24h e 48 h apresentando um valor de CL50 de 511,90 µg/mL, considerado de uma toxicidade moderada, visto que, valores de CL50 1000 µg/mL sugerem grande toxicidade.

Adicionalmente, o extrato da *S. brasiliensis* Engl também tem mostrado atividade antifúngica. Jovito et al. (2016) avaliaram a atividade desse extrato na concentração de 31,25 µg/mL a 250 µg/mL frente a *Candida albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis* conferindo atividade fungicida em todos microrganismos testados. A toxicidade do extrato nesse estudo foi aferida na concentração de 78,12 µg/mL a 1250 µg/mL em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC) mostrando-se não tóxicas para esse tipo de linhagem celular nessas condições.

Até o presente momento, não há registro na literatura da utilização deste extrato para estudos de efeito antiviral. Portanto, este é um estudo preliminar que visa avaliar a possível ação desta planta contra vírus. Assim, em nosso trabalho, nós avaliamos o possível efeito antiviral in vitro do extrato nebulizado da *S. brasiliensis* Engl na concentração de 1µg/ml contra o DENV4, em células infectadas de *Aedes albopictus* linhagem C6/36, durante infecção de 1h e atividade do inóculo por 24h de tratamento, seguida por um período de incubação de 5 dias.

Nossos resultados revelaram que, nessas condições de cultura, não foi possível observar redução significativa do título viral. Como mencionado anteriormente, este é um ensaio piloto, exploratório, visando inibição da replicação viral do dengue. Não há nenhum referencial teórico que pudesse ser abordado, mimetizado, simulado ou experienciado quanto a ação deste extrato contra este vírus. Todavia, Chaves et al., (2015) realizou toda caracterização, extração e isolamento da *S. brasiliensis* Engl. em seu estudo e foi detectado a presença de concentrações divergentes de compostos bioativos fenólicos e de flavonoides. Dessa forma, sugerimos para um novo estudo o isolamento desses diferentes compostos do extrato por meio de técnicas de cromatografia e/ou afins para aplicação individual nos ensaios de investigação da

atividade antiviral dos diferentes bioativos do extrato no intuito de elucidar o composto que possa ser considerado majoritariamente tóxico e/ou antiviral.

Sabe-se que o vírus dengue apresenta quatro sorotipos distintos que podem apresentar uma ampla variedade de manifestações clínicas, incluindo formas grave e fatal. Gluber et al., (1981) em seu estudo, observaram que os diferentes sorotipos podem apresentar variação na duração e magnitude da viremia. Além disso, a viremia foi apenas ligeiramente maior em pacientes classificados com infecções primárias de dengue do que naqueles classificados com infecções secundárias. Apesar do sorotipo DENV4 possuir uma viremia mais baixa em relação aos demais sorotipos, estudos epidemiológicos das cepas brasileiras sobre DENV4 indicam que a circulação do DENV4 em co-circulação com outros sorotipos de DENV endêmicos para este país, representa um risco aumentado para dengue grave, visto que, muitas pessoas foram sensibilizadas por infecções prévias por dengue, mas existem muitos indivíduos susceptíveis à infecção por DENV4 (FIGUEIREDO et al., 2008).

Em 2010, foi relatado um caso suspeito de circulação do DENV4 em Roraima, esse achado foi significativo, pois esse sorotipo não tinha sido detectado ou relatado nessa região por um período de 28 anos. Além disso, durante o surto de DENV1 em 2011, sete pacientes com o sorotipo DENV4 foram detectados na cidade de Niterói, no Rio de Janeiro, indicando a co-circulação de DENV1 e 4 no Brasil proporcionando um risco maior para o desenvolvimento de manifestações clínicas mais graves (SALLES et al., 2018).

Apesar da morbidade e mortalidade causadas pela infecção por DENV, há pouca informação sobre o que impulsiona o potencial de transmissão e disseminação espacial de novas linhagens do DENV, visto que, a maioria dos estudos epidemiológicos dependem de relatos de casos clínicos, que raramente discriminam a infecção pelo sorotipo do DENV e às vezes são confundidos por infecções causadas por outros vírus transmitidos por artrópodes vetores, tais como: Chikungunya, Zika e Mayaro vírus (FARIA et al., 2017).

Sendo assim, é evidente a necessidade da intensificação dos estudos frente ao DENV4, no intuito de explorar e esclarecer suas características clínicas, epidemiológicas e genéticas. Dessa forma, disponibilizando um compilado de informações necessárias para o prosseguimento dos estudos de controle da replicação viral por vias alternativas de controle e que possam ser extrapolados para outros sorotipos ou outros arbovírus.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ante ao exposto, percebe-se que o extrato nebulizado da *S. brasiliensis* Engl. mostrou-se tóxico em células VERO na maioria das concentrações avaliadas (5µg/mL-100µg/mL), entretanto, mostrou-se citotolerante na concentração de 1µg/mL.

Em relação às células do inseto, nenhuma toxicidade foi verificada entre as concentrações testadas. O extrato nebulizado da *S. brasiliensis* Engl. não conferiu redução significativa dos títulos virais nas condições de estudo entre as células infectadas com o DENV4 e tratadas com o extrato e as células infectadas não tratadas. Novos ensaios são propostos para avaliação do efeito antiviral frente as diferentes linhagens celulares de mamífero e de insetos, cepas virais e concentrações do extrato que possam contribuir com o desenho de desenvolvimento de fármacos específicos contra dengue.

#### SUPORTE FINANCEIRO

O presente estudo teve apoio financeiro da Propesq/UFPB.

#### REFERÊNCIAS

- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causadas por vírus transmitidos pelo mosquito *Aedes* (dengue, chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas de 1 a 23, 2021, 18 de jun. de 2021.
- BROGDON, W. G; McALLISTER, J. C. Insecticide resistance and vector control. *Emerging Infectious Diseases* 1998;4(4):605-613. DOI: 10.3201/eid0404.980410
- CHAVES, T. P.; DANTAS, I. C.; FELISMINO, D. C.; VIEIRA, K. V. M.; CLEMENTINO, E. L. C.; COSTA, L. S. Atividade Antimicrobiana das folhas de *Schinopsis brasiliensis* Engler. *Biofar*. 5(2)11:17, 2011.
- CHAVES, T. P et al. Evaluation of the potential modulator of bacterial resistance, acute toxicity and chemical composition of *Schinopsis brasiliensis* Engl. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 9(33), pp. 843-849, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJPP2015.4381>
- DUSSART, P. et al. Comparison of dengue case classification schemes and evaluation of biological changes in different dengue clinical patterns in a longitudinal follow-up of hospitalized children in cambodia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 9, p. 1–23, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008603>
- FARIA, N. R. et al. Genomic and epidemiological characterisation of a dengue virus outbreak among blood donors in Brazil. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-12, 9 nov. 2017. DOI:10.1038/s41598-017-15152-8

FIGUEIREDO, R. M; NAVECA, F. G; BASTOS, M. S. Dengue virus type 4, Manaus, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(4):667–669. DOI:10.3201/eid1404.071185

GUBLER, D. J.; SUHARYONO, W.; TAN, R.; ABIDIN, M.; SIE, A. Viraemia in patients with naturally acquired dengue infection. *Bull World Health Organ.* 1981;59(4):623–630.

GLUBER, D. J.; CLARCK, G. G. Community-based integrated control of *Aedes aegypti*: a brief overview of current programs. *Am J Trop Med Hyg.*; 1994, 50(6 Suppl):50-60. DOI: 10.4269/ajtmh.1994.50.50

GONZALEZ, O. et al. The heat shock protein inhibitor quercetin attenuates hepatitis C virus production. *Hepatology*, v. 50, n. 6, p. 1756–1764, 2009. DOI: 10.1002/hep.23232

JOVITO, V. C. Atividade Anti-Candida e análise da citotoxicidade da folha do extrato da *Schinopsis brasiliensis* Engl. Dissertação Programa de Pós Graduação em Odontologia. Universidade Federal da Paraíba. 2016. 47f

LEARDKAMOLKARN, V.; SIRIGULPANIT, W.; PHURIMSAK, C.; KUMKATE, S.; HIMAKOUN, L.; SRIPANIDKULCHAJ, B. The inhibitory actions of *Houttuynia cordata* Aqueous extract on Dengue virus and Dengue-infected cells, *Journal of Food Biochemistry*, v.36, p.86-92,2011.

MACKENZIE, J. S.; GUBLER, D. J.; PETERSEN, L. R. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 10: S98- 109, 2004. DOI: 10.1038/nm1144

MAZZUCCO, M. B. et al. Antiviral activity of an N-allyl acridone against dengue virus. *Journal of Biomedical Science*, v. 22, n. 1, 2015. DOI 10.1186/s12929-015-0134-2

MULIAWAN, S. Y. Effect of *Dillenia suffruticosa* extract on Dengue virus type 2 replication. *Universa medicina*, v.27, n.1, p.1-5, 2008. DOI: <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2008.v27.1-5>

SALLES, T. S. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & Vectors*, [s.l.], v. 11, n. 1, p.1-12, 24 abr. 2018. DOI: 10.1186/s13071-018-2830-8

SANTOS, R. L. Desenvolvimento de um dentifrício a partir do extrato nebulizado da *Schinopsis brasiliensis* Engler. Dissertação Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual da Paraíba. 2013. 147p

SARAIVA, A. M.; SARAIVA, C. L.; CORDEIRO, R. P.; SOARES, R. R.; XAVIER, H. S.; CAETANO, N (2013). Atividade antimicrobiana e sinérgica das frações das folhas de *Schinopsis brasiliensis* Engl. frente a clones multirresistentes de *Staphylococcus aureus*. *Rev. Bras. Plantas Med.* 15(2):199-207. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200006>

SILVA, M. S. P; BRANDAO, O. D; CHAVES, T. P; FORMIGA FILHO, A. L. N; COSTA, E. M. M. B; SANTOS, V. L; MEDEIROS, A. C. D. Study Bioprospecting of Medical Plant Extracts of the Semiarid Northeast: Contribution to the Control of Oral Microorganisms. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012, 6p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/681207>

## Potencial Antimicrobiano Da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-Vermelha): Uma Revisão Da Literatura

Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>1</sup>, Rubens Da Silva Araújo<sup>1</sup>,  
Larissa Alves Da Silva<sup>1</sup>, Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>,  
Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>3</sup>,  
Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>3</sup>, Luanna De Oliveira E Lima<sup>1</sup>,  
Mariana Cavalcante Fonseca<sup>1</sup>, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>4</sup>,  
Aline Da Silva Dos Anjos<sup>4</sup>, Márcia Lima Da Silva<sup>4</sup>, Lyncon De Moraes Ulicio<sup>4</sup>,  
Yasmin De Medeiros Leite<sup>4</sup>, Lucas Gomes De Albuquerque<sup>4</sup>,  
Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>,  
Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>7</sup>, Márcia Vanusa Da Silva<sup>8</sup>,  
Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>8</sup>, Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE<sup>1</sup>

<sup>3</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>8</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

<sup>9</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

### RESUMO

A *Schinus terebinthifolius* Raddi é conhecida popularmente como aroeira e pertence à família botânica Anacardiaceae. É uma árvore com ampla distribuição mundial utilizada tradicionalmente no tratamento de diversas enfermidades, tais como as doenças infecciosas. A terapêutica dessas doenças tem enfrentado uma série de problemas, dentre eles o aparecimento de cepas resistentes e alta taxa de toxicidade dos medicamentos atuais. A partir disso, esse trabalho objetivou pesquisar, em bases de dados acadêmicas, o potencial antimicrobiano da *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-vermelha) frente a diferentes cepas. Como resultado, verificou-se que o óleo essencial extraído das folhas da aroeira já era usado tradicionalmente no tratamento de problemas respiratórios, micose e infecções por *Candida*, sendo sua atividade terapêutica atribuída às elevadas concentrações de monoterpenos de sua composição. Em estudos recentes, verificou-se que os experimentos demonstraram resultados satisfatórios em relação a atividade antibacteriana e antifúngica da *Schinus terebinthifolius* sobre várias cepas. Além disso, foi visto que uma lectina isolada dessa árvore apresentou uma maior atividade antibacteriana em relação ao extrato da folha, que não afetou, por exemplo, espécies como *Kl. Pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa* e *Salmonela enteritidis*. Resultados semelhantes apresentaram outros estudos, nestes, os autores sugeriram que o aumento da atividade antimicrobiana se deu em função do aumento da concentração de lectina, sendo este um dos principais metabólitos das folhas da *Schinus terebinthifolius*. Entretanto, apesar do amplo espectro antimicrobiano apresentado, faz-se necessário a realização de estudos aprofundados que assegurem seus efeitos. Assim, dado seu potencial terapêutico e isolamento de seus metabólitos, serão desenvolvidos promissores candidatos a fármacos.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais, fitoterápicos. *Schinus terebinthifolius*, antimicrobiano.

## 1. INTRODUÇÃO

Os vegetais são utilizados para o alívio e cura de doenças desde a antiguidade, de modo que, nos dias atuais, constituem uma das principais fontes no desenvolvimento de fármacos. Isso devido a grande quantidade de compostos bioativos presentes em sua composição, tais como flavonoides, alcaloides, taninos e terpenos, cujas propriedades terapêuticas foram amplamente descritas na literatura (VIEGAS, 2006).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2018), planta medicinal é toda e qualquer espécie vegetal, cultivada ou não, que é utilizada com fins terapêuticos e/ou profiláticos e contém substâncias ou classes de substâncias responsáveis por esse efeito. Atualmente, estima-se que 80% da população mundial faça uso desses vegetais na atenção primária de saúde para tratar diversas patologias. Isso ocorre, principalmente, devido ao fácil acesso a esses recursos naturais, os quais podem ser encontrados em feiras, mercados, ou até mesmo cultivados em casa (CARNEIRO et al., 2014; LEITE et al., 2015).

Além disso, o Brasil é o país com a maior biodiversidade do planeta, possuindo cerca de 20% do total de espécies do mundo, das quais, apenas 55.000 estão catalogadas e distribuídas entre seus variados e complexos ecossistemas. Diversos metabólitos ativos já foram isolados de espécies de plantas brasileiras, no entanto, é necessário que se realizem estudos sobre esses produtos naturais, a fim de avaliar o potencial terapêutico e possíveis efeitos adversos/colaterais inerentes ao seu uso (ALBUQUERQUE et al., 2007; MACIEL et al., 2002; DUTRA et al., 2016).

Nesse sentido, uma espécie de planta amplamente empregada na fitoterapia é a *Schinus terebinthifolius* Raddi, originária da América do Sul, no Brasil, é comumente encontrada no Nordeste do estado de Pernambuco e na região Sul do Rio Grande do Sul (NEVES EJM, et al., 2016). É conhecida popularmente como aroeira, pimenta-rosa, aroeira-da-praia e aroeira-vermelha, e pertence à família botânica Anacardiaceae, a qual possui gêneros bem difundidos no país, tais como *Anacardium* e *Mangifera* (NEVES EJM, et al., 2016; RORATO DG, et al., 2018).

A *Schinus terebinthifolius* mede entre cinco e dez metros, possui um tronco curto, com capa larga, cilíndrico e pouco denso. Sua casca externa é áspera, grossa, rugosa e escura, já a casca interna é avermelhada e fibrosa, com uma característica exudação de terebintina. Suas flores são actinomorfas, pentâmeras, com cinco sépalas verdes, cinco pétalas brancas e disco nectarífero amarelo ouro.



O fruto é globoso e levemente achatado, o qual contém sementes ortodoxas (NEVES EJM, et al., 2016). As folhas são do tipo perenifólias, liberam forte aroma e possuem filotaxia alterna. Ainda, possui componentes estruturais característicos de plantas xerófilas, que conferem a ela a capacidade de adaptar-se facilmente a solos com restrições hídricas, físicas, químicas e em regiões com baixas temperaturas (AZEVEDO CF, et al., 2015; RORATO DG, et al., 2018)

As principais atividades terapêuticas desta planta estão associadas as suas folhas e cascas as quais possuem elevadas concentrações de taninos e óleos essenciais (AZEVEDO CF, et al., 2015). As propriedades terapêuticas da aroeira-vermelha vêm sendo amplamente descritas na literatura, com destaque para sua atividade anti-inflamatória, cicatrizante, antioxidante, larvicida e antimicrobiana. Diversos estudos demonstraram a ação antimicrobiana de seus frutos, relacionando-a com sua composição química que é rica em metabólitos como monoterpenos, ácidos, álcoois, cetonas, triterpenos, sesquiterpenos, dentre outros (SILVA AG, et al., 2010; SILVA-NETO R, et al., 2018; SANTOS CTC, et al., 2019).

Nesse sentido, apesar do avanço atual do conhecimento científico na produção de medicamentos, as doenças infecciosas vêm assolando a população mundial. Isso porque tem-se evidenciado um aumento na resistência de cepas infecciosas como consequência do uso indiscriminado de antimicrobianos. Logo, uma alternativa frente este impasse é a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos derivados de produtos naturais, que revertam esse problema e ofereçam menos danos à saúde da população. Portanto, este artigo objetivou identificar a atividade antimicrobiana da *Schinus terebinthifolius* Raddi com base em pesquisas disponíveis na literatura científica.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

A Revisão bibliográfica foi conduzida através de pesquisas em bancos de dados como Medline/PubMed, Embase e Scielo. Os critérios de exclusão e inclusão avaliados foram:

- **Critérios de inclusão:** Texto completo disponível, estudos com grande frequência de palavras-chave, artigos cujos resultados apresentaram atividade antimicrobiana da *Schinus terebinthifolius*.
- **Critérios de exclusão:** Artigos com texto completo indisponível, estudos em que a *Schinus terebinthifolius* não apresentou atividade antimicrobiana, estudos que

avaliaram misturas ou combinação de plantas, publicações em revistas nacionais com baixo fator de impacto

A atividade antimicrobiana da aroeira foi analisada através de extratos e óleos essenciais obtidos a partir das folhas, além de metabólitos isolados de suas sementes.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A *Schinus terebinthifolius* Raddi, aroeira, é uma árvore com ampla distribuição mundial e é tradicionalmente utilizada na medicina popular no tratamento de diversas enfermidades em diferentes vias. No Brasil, suas folhas são utilizadas por via tópica em processos de cicatrização e reparo de tecidos em feridas cutâneas. Além disso, relatos presentes na literatura apontam o uso infusões feitas a partir de suas folhas, para tratar infecções respiratórias, digestivas e urinárias, bem como reumatismo e candidíase oral (MARTINEZ et al. 1996 ; RIBAS et al. 2006 ; LINDENMAIER 2008 ).

O óleo essencial da folha de *S. terebinthifolius* é usado tradicionalmente no tratamento de problemas respiratórios, micose e infecções por *Candida* (uso tópico). Sua atividade foi atribuída às elevadas concentrações de monoterpenos em sua composição (LLOYD et al. 1977). Os experimentos realizados por SILVA et al., com extratos brutos ou óleos essenciais obtidos a partir de plantas medicinais indicaram seu potencial no controle de vários patógenos. De acordo com BHAVANANI et al. (1992), cerca de 60% dos óleos essenciais possuem atividades antifúngicas e 35% exibem propriedades antibacterianas.

Em consonância com essas informações, EL-MASSRY et al. (2006) e SILVA et al. (2010) demonstraram a atividade antibacteriana do óleo essencial da folha de *S. terebinthifolius* contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, e *Staphylococcus intermedius*, bem como atividade antifúngica contra *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus* e *Candida albicans*, ambos obtiveram resultados satisfatórios em seus experimentos.

GOMES et al (2013) observaram que uma lectina isolada da *Schinus terebinthifolius*, apresentou maior atividade antibacteriana em relação ao extrato da folha, contra *E.coli*, *Pr. mirabilis* e *S.aureus*, bem como contra *Kl. Pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa* e *Salmonela enteritidis.*, que não foram afetados pelo extrato. Os autores

sugerem que o aumento da atividade antibacteriana se deu em função do aumento da concentração de lectina, indicando-a como um dos principais componentes ativos presentes no extrato da folha desta planta. Resultados semelhantes foram observados por OLIVEIRA et al. (2008), que isolou uma lectina das sementes de *Eugenia uniflora*, e essa inibiu o crescimento de *S. aureus* e *Ps. Aeruginosa*.

FONSECA et al. (2015) observaram que óleo da aroeira, na concentração de 3000 mg L<sup>-1</sup>, promoveu redução do crescimento dos fungos fitopatogênicos *Fusarium oxysporum* f. sp. *Phaseoli*, *F. solani* f. sp. *phaseoli*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *S. minor*, *Sclerotium rolfsii*, *Rhizoctonia solani*, e *Macrophomina phaseolina*.

ABÍLIO et al. (2014) em seus estudos, demonstraram que o decocto de *S. terebinthifolius* Raddi apresentou atividade antifúngica sobre a espécie da *C. krusei*.

#### 4. CONCLUSÃO

Esse trabalho de revisão da literatura traz dados relevantes acerca dos conhecimentos já consolidados sobre o potencial terapêutico da *Schinus terebinthifolius*, apontando a abundância de compostos bioativos e estudos farmacológicos que demonstram sua atividade antimicrobiana.

A *Schinus terebinthifolius* apresentou atividade antibacteriana contra o *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Kl. Pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* e *Salmonela. C. krusei*, *Staphylococcus albus*, *Pr. mirabilis* *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus intermedius*, bem como atividade antifúngica contra *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus* e *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* f. sp. *Phaseoli*, *F. solani* f. sp. *phaseoli*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *S. minor*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotium rolfsii* e *Macrophomina faseolina*. Entretanto, apesar do amplo espectro antimicrobiano apresentado, faz-se necessário a realização de pesquisas mais amplas e aprofundadas que possam assegurar seus efeitos. Dessa forma, dado seu potencial e isolamento de seus diversos compostos bioativos, poderão ser desenvolvidos promissores candidatos a novos fármacos.

## REFERÊNCIAS

- ABÍLIO, V.M.F. et al. Actividad antifúngica de productos naturales indicados por vendedores de hierbas (raizeiros) para el tratamiento de la candidiasis oral. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 51, n. 3, p. 259-269, 2014.
- ALBUQUERQUE, U.P.; MEDEIROS, P.M.; ALMEIDA, A.L.; MONTEIRO, J.M.; LINS NETO, E.M.F.; MELO, J.G.; SANTOS, J.P. Medicinal plants of the caatinga (semiarid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 114, p. 325–354, 2007. 10.1016/j.jep.2007.08.017
- AZEVEDO, C. F.; QUIRINO, Z. G. M.; BRUNO, R. L. A. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 17, p. 26-35, 2015. DOI: 10.1590/1983-084X/11\_090
- BRASIL. Agência Nacional de vigilância sanitária. **Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 1ª ed, Brasília: Agência Nacional de vigilância sanitária, 2018.
- CARNEIRO, F. M.; SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.
- DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 2016. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.021
- EL-MASSRY, Khaled F. et al. Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from *Schinus terebinthifolius* leaves cultivated in Egypt. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5265-5270, 2009. Doi: 10.1021/jf900638c.
- FONSECA, M.C.M et al. Potencial de óleos essenciais de plantas medicinais no controle de fitopatógenos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, p. 45-50, 2015. Doi: 10.1590/1983-084X/12\_170
- GOMES, F. S. et al. Antimicrobial lectin from *Schinus terebinthifolius* leaf. **Journal of applied microbiology**, v. 114, n. 3, p. 672-679, 2013. Doi: 10.1111/jam.12086.
- LEITE, I. A.; MORAIS, A. M.; Ó, K. D. S.; CARNEIRO, R. G.; LEITE, C. A. A etnobotânica de plantas medicinais no município de São José de Espinharas, Paraíba, Brasil. **Biodiversidade**, v.14, n.1, p. 22-30, 2015.
- LLOYD, H. A. et al. Terpenes of *Schinus terebinthifolius*. **Phytochemistry**, 1977.
- LINDENMAIER, Diogo de S. Etnobotânica em comunidades indígenas Guaranis no Rio Grande do Sul. **Santa Cruz do Sul: Universidade de Santa Cruz do Sul**, 2008. Doi: 10.17058/cp.v23i3.5885
- MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; V.F. VEIGA. JR.; GRYNBERG, N.F.; ECHEVARRIA, A. Plantas Medicinais: A Necessidade de Estudos Multidisciplinares. *Química Nova*, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002. Doi: 10.1590/S0100-40422002000300016
- MARTINEZ, M. J. et al. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. **Journal of ethnopharmacology**, v. 52, n. 3, p. 171-174, 1996. doi: 10.1016/0378-8741(96)01405-5.

NEVES, E. J. M. et al. Cultivo da aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi) para produção de pimenta-rosa. **Embrapa Florestas-Documents (INFOTECA-E)**, 2016.

RIBAS M., et al. Efeito da *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre o processo de reparo tecidual das lesões ulceradas induzidas na mucosa bucal do rato. **Revista Odonto Ciência**, v. 21, n. 53, p. 245-252, 2006.

OLIVEIRA, M. D. L. et al. Purification of a lectin from *Eugenia uniflora* L. seeds and its potential antibacterial activity. **Letters in applied microbiology**, v. 46, n. 3, p. 371-376, 2008. Doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02319.x.

RORATO, D. G. et al. Tolerance and resilience of forest species to frost in restoration planting in southern Brazil. **Restoration Ecology**, v. 26, n. 3, p. 537-542, 2018. DOI:10.1111/rec.12596

SILVA, A. B. et al. Antibacterial activity, chemical composition, and cytotoxicity of leaf's essential oil from Brazilian pepper tree (*Schinus terebinthifolius*, Raddi). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 158-163, 2010. Doi: 10.1590/S1517-83822010000100023

SILVA, A. G. et al. The essential oil of Brazilian pepper, *Schinus terebinthifolia* Raddi in larval control of *Stegomyia aegypti* (Linnaeus, 1762). **Parasites & vectors**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-79>

SILVA-NETO R., ARAÚJO, R. S.; PESSOA, C. V. *Schinus terebinthifolius* Raddi: propriedades antimicrobiana, antiinflamatória e cicatrizante. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 2, 2018.

SANTOS, C. T. C. et al. Comparação da atividade entre óleos essenciais de frutos verdes e maduros de *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre isolados de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. **Diversitas Journal**, v. 4, n. 1, p. 285-291, 2019. DOI:10.17648/diversitas-journal-v4i1.638

VIEGAS J. R. C.; BOLZANI, V. S., BARREIRO E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006. Doi: 10.1590/S0100-40422006000200025

## Potencial Antimicrobiano Dos Extratos Hidroalcoólicos E Alcoólicos Da *Eugenia uniflora* E Do Óleo Essencial Da *Lippia origanoides*: Uma Revisão

Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>1</sup>, Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>,  
Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>, Aline Da Silva Dos Anjos<sup>1</sup>,  
Márcia Lima Da Silva<sup>1</sup>, Lyncon De Moraes Ulicio<sup>1</sup>, Yasmin De Medeiros Leite<sup>1</sup>,  
Lucas Gomes De Albuquerque<sup>1</sup>, Larissa Alves Da Silva<sup>3</sup>,  
Luanna De Oliveira E Lima<sup>3</sup>, Mariana Cavalcante Fonseca<sup>3</sup>,  
Rubens Da Silva Araújo<sup>3</sup>, Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>3</sup>,  
Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>4</sup>, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>4</sup>,  
Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>,  
Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>7</sup>, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>8</sup>,  
Márcia Vanusa Da Silva<sup>9</sup>, Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>2</sup> Doutorado em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE

<sup>3</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

<sup>8</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>9</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

### RESUMO

Atualmente, as plantas medicinais e seus derivados representam uma importante parcela dos remédios empregados pela população. A crescente resistência medicamentosa, ocorre devido à inerente seleção natural, seja pelo uso inadequado de antimicrobianos ou por métodos alternativos de resistência. Esta situação tem forçado o desenvolvimento de novas pesquisas, sendo os extratos e óleos vegetais promissores quanto à ação antimicrobiana. O bioma Cerrado, com sua riqueza vegetal, contribui com incentivos à produção nacional e à pesquisa, no intuito de identificar novas espécies vegetais e compostos bioativos, que possuam propriedades terapêuticas e potencial atividade antimicrobiana. Foram realizadas buscas nas Bases de Dados do Portal de Periódicos CAPES, PubMed, Science Direct e Scielo. O extrato alcoólico da *Eugenia uniflora* (pitangueira), apresentou atividade antibacteriana contra linhagens de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp.* o extrato hidroalcoólico apresentou atividade antifúngica frente a cepas de *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. O óleo essencial da *Lippia origanoide* (alecrim – pimenta), foi testado frente as cepas de *Escherichia coli* e *Salmonella cholerae* apresentando atividade antibacteriana, e o extrato etanólico apresentou perfil de sensibilidade contra estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus muttans*. Os estudos evidenciam, a capacidade que o bioma Cerrado possui para a elaboração de novas alternativas terapêuticas, O potencial antimicrobiano das espécies é atribuído a presença de taninos e carvacrol na composição química da *E. uniflora* e *L. origanoides*, respectivamente, e poderiam, serem utilizados para a mineração de potenciais agentes medicamentosos, em combate aos patógenos resistentes aos antimicrobianos comumente utilizados.

**Palavras – chave:** Cerrado, *E. uniflora*, *L. origanoides*, antimicrobiano.

## 1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais para a promoção da saúde, data de tempos remotos, corriqueiramente, esses produtos naturais são utilizados sem a indicação adequada e sem a comprovação de que tal produto não produza efeitos tóxicos. Essa prática ocorre, em função da variedade plantas existentes na flora global e suas significativas ações farmacológicas (BORGES et al., 2020).

A amplitude de probabilidades de o Brasil ser um local em destaque como fornecedor destas matérias-primas tem sido visualizada mundialmente, uma vez que, quanto ao status florístico, o Brasil tem alguns dos mais ricos biomas do mundo, com uma ampla diversidade biológica dispersa ao longo dos vários ecossistemas, cada um dos quais com uma exuberância natural intrínseca (SILVA et al., 2013).

Existem mais de 55.000 espécies de plantas catalogadas de um patrimônio estimado entre 350.000 a 550.000, distribuídas em seus biomas, o que o torna uma potência energética ambiental, com destaque ao bioma Cerrado que é em particular, a superioridade de sua fitofisionomia específica e o endemismo (FORZZA et al., 2010).

A crescente resistência medicamentosa, principalmente aos antibióticos, ocorre pelo uso inadequado de antimicrobianos ou por métodos alternativos de resistência, por exemplo transferência de plasmídeos; o que implica na refratariedade à ação dos antimicrobianos disponíveis no mercado, revelando um novo cenário, o qual alerta a comunidade mundial para os cuidados de saúde sob uma perspectiva alarmista (ROSTAGNO et al., 2013).

Esta situação tem forçado o desenvolvimento de novas pesquisas, sendo os extratos e óleos vegetais promissores quanto à ação antimicrobiana (NASCIMENTO et al., 2007).

Devido a sua atividade metabólica secundária, as plantas medicinais são capazes de produzir substâncias antimicrobianas, utilizadas como mecanismo de defesa contra microrganismos. Os principais grupos de compostos com propriedades antimicrobianas, extraídas de plantas incluem: terpenóides; lectinas e polipeptídios e substâncias fenólicas e polifenóis, que são: fenóis simples, ácidos fenólicos, quinonas, flavonas, flavonóis e flavonoides, tanino e cumarinas (SOUZA et al., 2017). Neste contexto, a identificação de espécies vegetais com atividade inibitória de microrganismos

causadores de infecções no homem poderá contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (DIAS et al., 2019).

O bioma Cerrado, com sua riqueza vegetal, contribui com incentivos à produção nacional e à pesquisa, no intuito de identificar novas espécies vegetais e compostos bioativos, que possuam propriedades terapêuticas e potencial atividade antimicrobiana (SOUZA et al., 2015).

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas Bases de Dados do Portal de Periódicos CAPES, PubMed, Science Direct e Scielo. A pesquisa foi realizada por artigos publicados nos idiomas inglês e português com a utilização das palavras chave: Cerrado, Atividade antimicrobiana/Antimicrobial activity, *Eugenia uniflora* e *Lippia origanoides* Cham.

Os artigos selecionados avaliaram as espécies vegetais que obtiveram atividade antimicrobiana frente a estirpes de determinados microrganismos.

A pitangueira (*Eugenia uniflora*) foi analisada através dos extratos alcoólicos e hidroalcoólicos das folhas e caules contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas sp.*

Foi analisado o óleo essencial da planta alecrim-pimenta, frente aos patógenos *Escherichia coli*, *Salmonella cholerae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 *Eugenia uniflora* (Pitangueira)

O extrato alcoólico e da pitangueira, apresentou atividade antibacteriana contra linhagens de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas sp.* (MENDONÇA et al., 2016).

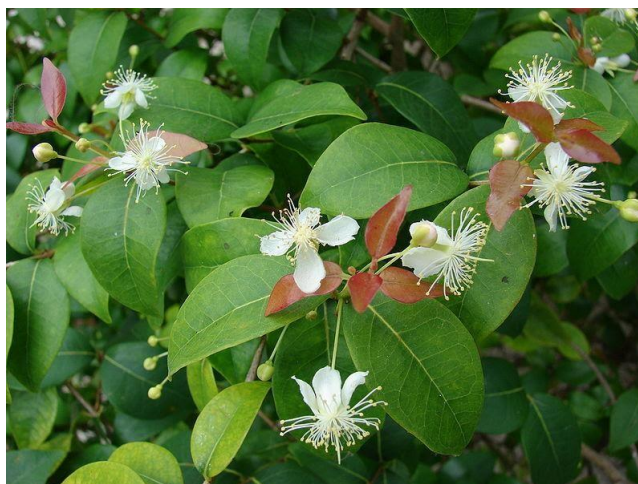
O extrato hidroalcoólico das folhas, apresentou atividade antifúngica frente a cepas de *Candida albicans* e *Aspergillus niger* (AURICCHIO et al., 2007).

O gênero *Eugenia* é um dos maiores da família *Myrtaceae* e tem sido utilizado na medicina popular para o tratamento de uma série de doenças, evidenciando a relevância farmacológica (BEZERRA et al., 2018). *Eugenia uniflora* (Myrtaceae) é nativa da



América do Sul, mas agora é cultivada em todo o mundo. Diferentes extratos da planta são ricos em diferentes classes de polifenóis, como taninos e flavonóides, e possuem diversas atividades farmacológicas, como atividades antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiparasitária e diurética (ROCHA et al., 2017). Em relação à composição química, diversos estudos de *E. uniflora* relataram a presença de polifenóis sendo principalmente compostos, dentre os quais foram evidenciados: taninos, ácido gálico, ácido elágico, taninos e glicosídeos flavonóides. Além disso, derivados do antraceno, terpenos e esteróides também foram descritos na espécie (RATTMANN et al., 2012).

Figura 1. *Eugenia uniflora* (Pitangueira).



Fonte: Forest e Kim Starr, 2008.

### 3.2 *Lippia origanoides* Cham. (Alecrim – Pimenta)

O óleo essencial de alecrim - pimenta foi testado frente as cepas de *Escherichia coli* e *Salmonella cholerae* (ALMEIDA et al., 2016), apresentando atividade antibacteriana com diferentes concentrações de inibição dos patógenos.

O extrato etanólico da planta, também apresentou perfil de sensibilidade contra estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*, este último associado a biofilmes supragengivais (BORGES et al., 2020; MARCELO et al., 2016).

O gênero *Lippia* (*Verbenaceae*) é muito utilizado pela medicina popular, sendo o extrato e óleo essenciais cientificamente testados quanto à atividade antimicrobiana (ANDRADE et al., 2014). *Lippia origanoides*, popularmente conhecida como alecrim-pimenta tem como principais características odor forte e picante, sendo extraído o óleo

essencial, no qual apresenta diversos compostos, como: o timol, carvacrol, terpineno, p-cimeno, 1,8-cineol e o  $\gamma$ -terpineno que atribuem a esses compostos forte atividade antimicrobiana e antisséptica (SOUZA et al., 2017).

Os óleos essenciais (OE) são misturas voláteis, naturais e complexas, compostas por metabólitos secundários, comumente concentrados nas folhas, cascas ou frutos de plantas aromáticas. Recentemente, eles têm recebido muita atenção dos pesquisadores devido às suas múltiplas funções, como suas atividades antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, antiviral e anticâncer.

**Figura 2.** *Lippia origanoides* (Alecrim-pimenta).



**Fonte:** Vieira et al., 2014.

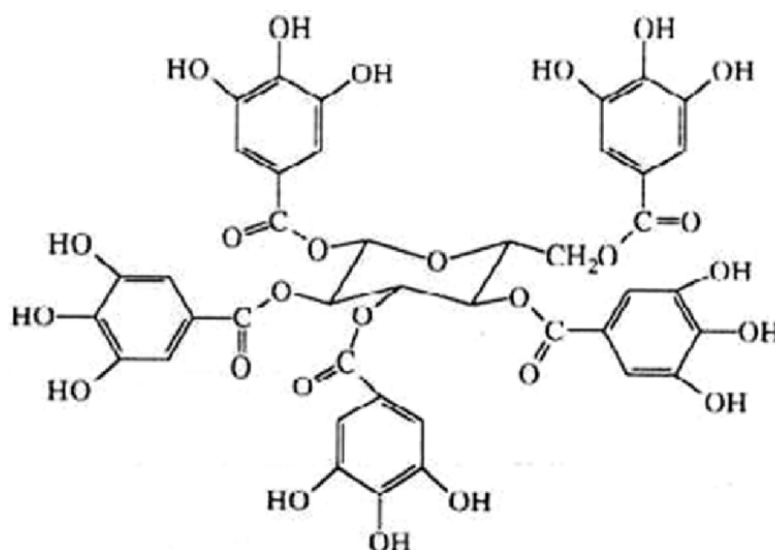
Muitas plantas têm demonstrado grande potencial de forma direta como antibacterianos, e apresentando substâncias capazes de modular a ação dos antibióticos (BORGES et al., 2020).

A atividade antibacteriana das espécies *Eugenia uniflora* (Pitangueira) e *Lippia origanoides* (Alecrim - pimenta), podem ser atribuídas a presença de taninos e carvacrol respectivamente.

Os taninos pertencem a um grupo de compostos fenólicos (figura 3). São metabólitos secundários amplamente distribuídos em várias categorias das plantas superiores, especialmente nas famílias Fagaceae, Leguminosae, Myrtaceae, Melastomataceae, Polygonaceae, Rhizophoraceae e Rosaceae (ISAZA, 2007).

Os taninos estão entre os compostos fenólicos mais abundantes e sua estrutura diversificada e polifenólica contribuem para propriedades físico-químicas particulares, além de desempenhar funções biológicas importantes (SANTIAGO et al., 2020).

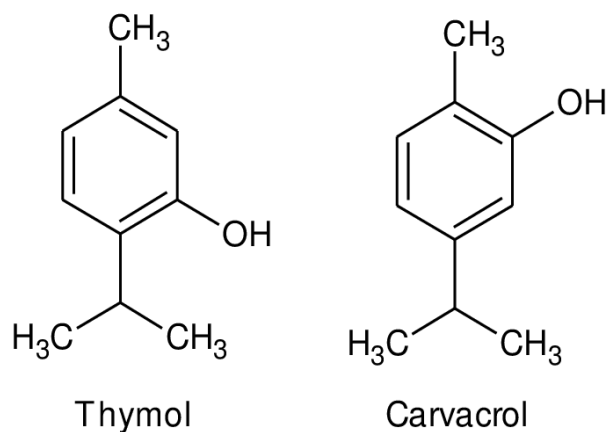
Figura 3. Estrutura de taninos hidrolisados



Fonte: Oliveira, Patrícia & Pezzopane, José & Pedroso, Andre & Nicodemo, Maria & Berndt, Alexandre. (2018). Produção de Carne carbono neutro: um novo conceito para carne sustentável produzida nos trópicos.

A maioria das propriedades biológicas dos taninos, se deve, ao poder que possuem de formar complexos com proteínas, sendo a atividade antimicrobiana apresentada por algumas plantas, diretamente relacionada à presença de taninos, possuindo também caráter bactericida (SIMÕES et al., 2017).

Figura 4. Estrutura química do Carvacrol.



Fonte: Akask.

O carvacrol 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol , é um monoterpene aromático biossintetizado a partir do  $\gamma$ -terpineno e do  $p$ -cimeno. Este composto possui várias propriedades biológicas importantes, sendo comumente utilizados como anti-inflamatório, antioxidante, antibacteriano, antifúngico e anticarcinogênico (NOSTRO et al., 2012).

Ensaio referentes a identificação e a elaboração de novas substâncias que apresentam atividade antibacteriana, correlacionam os diferentes tipos de óleos essenciais de plantas aromáticas, que apresentam o carvacrol como seu constituinte químico majoritário (ALMEIDA, 2015).

Os estudos têm evidenciado que essa atividade está associada principalmente com a interação que o composto possui com as membranas celulares dos diferentes microrganismos (TONG et al., 2013).

#### 4. CONCLUSÃO

Os estudos evidenciam, a capacidade que o bioma Cerrado possui para a elaboração de novas alternativas terapêuticas, promovendo também, a utilização desses compostos de forma segura. O extrato alcoólico da *Eugenia uniflora*, obteve atividade antibacteriana contra linhagens de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp.* e o extrato hidroalcoólico apresentou atividade antifúngica contra cepas de *Candida albicans* e *Pseudomonas sp.*

O óleo essencial da *Lippia origanoides*, expressou perfil de sensibilidade frente as estirpes de *Escherichia coli*, *Salmonella cholerae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*. O potencial antimicrobiano dessas espécies é atribuído a presença de taninos e carvacrol na composição química da *E. uniflora* e *L. origanoides*, respectivamente, e poderiam, portanto, serem utilizados para a mineração de potenciais agentes medicamentosos, em combate aos patógenos resistentes aos antimicrobianos comumente utilizados.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. C. et al. Atividade antisséptica do óleo essencial de *Lippia origanoides* Cham. (Alecrim-pimenta) na presença de leite bovino. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, p. 905-911. 2016. Doi: 10.1590/S0100-736X2016000900018
- ALMEIDA, R. R. Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol. **Monografia de TCC**, Universidade Federal de São João Del-Rei. 2015
- ANDRADE V.A., ALMEIDA A.C., SOUZA D.S., COLEN K.G.F., MACÊDO A.A., MARTINS E.R., FONSECA F.S.A. & SANTOS R.L. Antimicrobial activity and acute and chronic toxicity of the essential oil of *Lippia origanoides*. **Pesquisa Veterinária Brasil**, v. 34, n. 12. 2014. Doi: 10.1590/S0100-736X2014001200002
- AURICCHIO, M. T.; BUGNO, A.; BARROS, S. B.M.; BACCHI, E. M. Atividades Antimicrobiana e Antioxidante e Toxicidade de *Eugenia uniflora*. **Latin American Journal of Pharmacy**, V. 26. 2007. Disponível em: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7443>
- BEZERRA, I.C. F.; RAMOS, R. T. M.; FERREIRA, R. M. A.; SOARES, L. A. L. Cromatographic profiles of extractives from leaves of *Eugenia uniflora*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28. 2018. Doi: 10.1016/j.bjp.2017.11.002
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Monografia do alecrim-pimenta (*Lippia origanoides*)**. 2014.
- BORGES, M. G. S. A.; DIAS, J. V. B.; MONTEIRO, A. C. S. Avaliação antimicrobiana de plantas do bioma caatinga. **Microbiologia: Tecnologia a Serviço da Saúde**, v. 1. 2020.
- DIAS, L. R. C.; SANTOS, A. R.; PAZ-FILHO, E. R.; SILVA, P. H. S.; SOBRINHO, C. A. Oleo essencial de *Lippia sidoides* Cham (alecrim-pimenta) no controle de *Macrophomina phaseolina* em feijão-caupi. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 24, n. 1. 2019.
- FORZZA, R. C. et al. Catálogo de plantas e fungos do Brasil. **Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro**, v. 01. 2010.
- ISAZA M. J. H. Taninos o polifenoles vegetales. **Scientia et Technica Año XIII**. 2007.
- LIMA R.K., CARDOSO M.G., MORAES J.C., CARVALHO S.M., RODRIGUES V.G. & GUIMARAES L.G.L. 2011. Chemical composition and fumigant effect of essential oil of *Lippia sidoides* Cham. and monoterpenes against *Tenebriomolitor* (L.) (Coleoptera: Tenebrionidae). **Ciênc. Agrotec**, v. 35, n. 4. 2011. Doi: 10.1590/S1413-70542011000400004
- MARCELO, N. A. Eficácia de antisséptico para tetos bovinos elaborado com óleo essencial de alecrim-pimenta no controle de novas infecções intramamárias. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Minas Gerais. 2016.
- MENDONÇA, A. T.; CARVALHO, A. R.; FERREIRA, M. C.; RESENDE – JÚNIOR, M. C. A utilização dos extratos hidroalcoólico e alcoólico de eugenia uniflora I. como agente antibacteriano. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 1. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v14i1.3019>
- MYERS, N.; MITTERMEIER, R.; MITTERMEIER, C.; DA FONSECA, G.; KENT, J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. **Nature**, v. 403, n. 6772. 2000. Doi: <https://doi.org/10.1038/35002501>

NASCIMENTO, P. F. C. et al. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1. 2007. Doi: 10.1590/S0102-695X2007000100020

NOSTRO, A.; PAPALIA, T. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future perspectives. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 15. 2012. doi: 10.2174/157489112799829684.

RATTMANN, Y. D et al. Analysis of flavonoids from *Eugenia uniflora* leaves and its protective effect against murine sepsis. **Evid-Based Compl. Alt.** 2012. Doi: 10.1155/2012/623940.

ROCHA, J. E. et al. LC–MS characterization, anti-kinetoplastide and cytotoxic activities of natural products from *Eugenia jambolana* Lam. and *Eugenia uniflora*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9. 2017. DOI:10.1016/j.apjtb.2017.08.007

ROSTAGNO, M. A.; PRADO, J. M. Natural product extraction: principles and applications. Londres. **Royal Society of Chemistry**. 2013. DOI <https://doi.org/10.1039/9781849737579>

SANTIAGO, M. C. P. A.; ANJOS, M. R.; JESUS, M. S. C. et al. Análise e caracterização de taninos condensados por cromatografia líquida. **Braz. J. of Develop.**, v. 6, n. 8. 2020. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-533>

SILVA, C. M. M. Avaliação da atividade antimicrobiana de espécies vegetais do bioma cerrado. **Dissertação de Mestrado**. Universidade de Brasília. 2013.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOUZA, C. N.; ALMEIDA A. C.; XAVIER, M. R. T.; COSTA, J. P. R.; SILVA, L. M. V.; MARTINS, E. R. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais do cerrado mineiro frente a bactérias isoladas de ovinos com mastite. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, n.2. 2017. Disponível em: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/1179>

SOUZA, D. S. et al. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Lippia origanoides* e *Lippia rotundifolia* frente a enterobactérias isoladas de aves. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 3. 2015. Doi: 10.1590/1678-4162-7580

TONG, F.; GROSS, A.D.; DOLAN M.C.; COATS J.R. The phenolic monoterpenoid carvacrol inhibits the binding of nicotine to the housefly nicotinic acetylcholine receptor. **Pest. Manag. Sci.**, v. 69. 2013. DOI: 10.1002/ps.3443

VIEIRA, R.F. et al. *Lippia origanoides* - Alecrim-pimenta. In: Vieira, R.F.; Camillo, J.; Coradin, L. in **Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial - Plantas para o Futuro: Região Centro-Oeste**. 2018.

## Uso Do Óleo Essencial Da *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira Do Sertão) Frente a *Staphylococcus aureus*

Aline Da Silva Dos Anjos<sup>1</sup>, Daniela Bomfim De Barros<sup>2</sup>, Luciclaudio Cassimiro De Amorim<sup>2</sup>, Maria Gabriella Da Silva Albuquerque Borges<sup>1</sup>, Márcia Lima Da Silva<sup>1</sup>, Lyncon De Moraes Ulicio<sup>1</sup>; Yasmin De Medeiros Leite<sup>1</sup>, Lucas Gomes De Albuquerque<sup>1</sup>, Larissa Alves Da Silva<sup>3</sup>, Luanna De Oliveira E Lima<sup>3</sup>, Mariana Cavalcante Fonseca<sup>3</sup>, Rubens Da Silva Araújo<sup>3</sup>, Heivila Monique Da Silva Alexandre<sup>3</sup>, Laryssa Mylenna Madruga Barbosa<sup>4</sup>, Bruno Ferraz Barbosa Da Costa<sup>4</sup>, Whanderson Falcão Dos Santos<sup>5</sup>, Gheorgia Victória De Medeiros Beltrão<sup>6</sup>, Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>7</sup>, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>8</sup>, Márcia Vanusa Da Silva<sup>9</sup>, Maria Betânia Melo De Oliveira<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Bacharel em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Biológicas. Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas- UFPE

<sup>3</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>4</sup> Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>5</sup> Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade de Pernambuco- UPE

<sup>6</sup> Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU/ JP

<sup>7</sup> Professor efetivo da Escola Técnica de Saúde. Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

<sup>8</sup> Professor efetivo do Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba- UFPB

<sup>9</sup> Professora associada do Departamento de Bioquímica. Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

### RESUMO

Atualmente, vêm intensificando-se as pesquisas no âmbito da química medicinal, com o objetivo de elucidar o consumo de plantas medicinais, seja por meio da obtenção de extratos, compostos isolados, frações ou óleos essenciais que apresentem algum tipo de atividade biológica (ARAÚJO, 2017). Nesse cenário, destaca-se a *Myracrodruon urundeuva* Allemão, conhecida popularmente como aroeira do sertão, pertencente à família Anacardiaceae e que possui efeitos antiinflamatórios e cicatrizantes. Encontrada em um bioma caracterizado pela sua biodiversidade, a Caatinga ainda apresenta abundância em plantas que possuem efeitos terapêuticos, alimentícios, farmacêuticos e produtoras de óleos essenciais, onde, por sua vez, destacam-se para utilização de produtos naturais pertinentes para uso farmacológico e cosmético. Testada para avaliação de atividade antimicrobiana, o óleo essencial, extraído das folhas da *Myracrodruon urundeuva* Allemão frente ao microrganismo *Staphylococcus aureus*, característico em possibilitar infecções leves e graves na pele, apresentou resultados positivos em concentrações de inibição desejadas, proveniente da ação dos terpenóides, onde o terpeno  $\alpha$ -pineno apresentou uma atividade superior a 85% frente as cepas do patógeno (ARAÚJO, 2017).

**Palavras-chave:** Caatinga, *Myracrodruon urundeuva* Allemão, *Staphylococcus aureus*, antimicrobiano.

## 1. INTRODUÇÃO

As civilizações mais antigas já buscavam na natureza os remédios para curar suas doenças. É notável o crescente consumo de plantas medicinais e produtos naturais pelo mundo. Os fitoterápicos possuem grande diversidade e baixo custo, quando comparados aos medicamentos alopáticos. (JACOMINI; MARTINS; ANDERSON, 2018).

No Brasil, é comum o uso popular de medicamentos fitoterápicos para combater e prevenir diversos tipos de patologias. Apesar da utilização de plantas medicinais se tratar de uma prática de longa data, o uso dessa modalidade teve uma queda por um certo período, nos anos do processo de industrialização que ocorreu entre as décadas de 40 e 50. Mas mesmo com esse fabuloso crescimento da indústria, com destaque para a área farmacêutica, os produtos naturais se tornaram, aos poucos, novamente utilizados na medicina preventiva e curativa, e esse crescimento foi advindo dos avanços ocorridos na área científica, onde por meio desses estudos mais aprofundados, proporcionaram o desenvolvimento mais criterioso de fitoterápicos tornando-os mais seguros, eficazes e com menor taxa de toxicidade (ALMEIDA, 2017; BACELAR, 2020). É bastante considerável o número de plantas com efeitos medicinais no bioma Caatinga que contribuem e que poderão contribuir para um melhor tratamento e alívio de sintomas indesejáveis relacionados a diferentes doenças. O Brasil tem quase um terço da flora mundial representada em sete biomas com uma biodiversidade exuberante (BÔA; GADELHA, 2007).

A caatinga é um bioma que se concentra na região nordeste do Brasil. Ocupando cerca de 12% do território nacional, ela cobre grandes faixas do Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia e também um pedaço do norte de Minas Gerais (MORAIS, 2008). A Caatinga ainda está por ser explorada em suas maiores potencialidades, representadas pela sua extraordinária biodiversidade vegetal e sua coleção ainda desconhecida de espécies para uso medicinal, agentes praguicidas, provedores de genes indutores de tolerância aos estresses hídrico e salino, resistência à acidez do solo e a doenças, além de matérias primas para indústria química, alimentar, cosmética e farmacêutica, incluindo plantas produtoras de óleos essenciais (FILHO, 2012).

Os óleos essenciais são produtos voláteis do metabolismo secundário de plantas aromáticas, formados em células especializadas e encontrados em folhas, flores, sementes, caules e raízes. De forma geral, são misturas complexas de substâncias



lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas. Devido ao seu versátil conteúdo de compostos, variando desde hidrocarbonetos terpênicos, álcoois simples e aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, éteres, óxidos, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas e cumarinas, até compostos com enxofre, estes, têm demonstrado um bom potencial como agentes antibacterianos e antifúngicos (ANDRADE et al., 2012; COUTO et al., 2003).

Atualmente, os óleos essenciais vêm se destacando como fontes promissoras de produtos naturais relevantes para uso farmacológico e cosmético, pois são ricos em classes de metabólitos secundários que conferem ação antioxidante a estes óleos. As substâncias antioxidantes são responsáveis por beneficiar a saúde neutralizando as ações de espécies radicalares que causam câncer, envelhecimento da pele e doenças cardiovasculares (SILVA et al., 2017).

Com o crescente interesse na confirmação e validação científica dos efeitos de plantas medicinais populares, muitas pesquisas têm sido realizadas com grande variedade de espécies vegetais. Particularmente, a aroeira tem mostrado bons resultados (MACHADO; OLIVEIRA, 2014).

Dentre as espécies importantes do bioma Caatinga encontra-se a popularmente denominada aroeira do sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão), pertencente à família Anacardiaceae, na medicina caseira e na farmacologia possui efeitos anti-inflamatórios e cicatrizantes. Devido aos seus múltiplos usos e sua exploração essencialmente extrativista, encontra-se ameaçada de extinção (NASCIMENTO, 2019).

A atividade antimicrobiana é o motivo de vários estudos, uma vez que há aumento significativo de resistência bacteriana às drogas convencionais. Os *Staphylococcus aureus* são bactérias que fazem parte da microbiota humana, mas que podem provocar doenças que vão desde uma infecção mais simples, até a mais grave (SANTOS et al., 2007).

Os *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) é uma bactéria que causa infecções graves em diversas partes do corpo, as quais são difíceis de tratar, devido às poucas opções terapêuticas atualmente disponíveis. Esse fato tem despertado interesse no uso de óleos essenciais como fontes antimicrobianas (BRAGA et al., 2020).

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas Bases de Dados do Portal de Periódicos CAPES, PubMed, Science Direct e Scielo. A pesquisa foi desenvolvida por artigos publicados nos idiomas inglês e

<https://doi.org/10.53924/biomas1.11>

português, com a utilização das palavras chave: atividade antimicrobiana - antimicrobial activity, *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Aroeira, *Staphylococcus aureus*.

Os artigos selecionados, avaliaram, a partir do óleo da Aroeira, fontes de substâncias empregadas, principalmente, contra microrganismos, como *Staphylococcus aureus*.

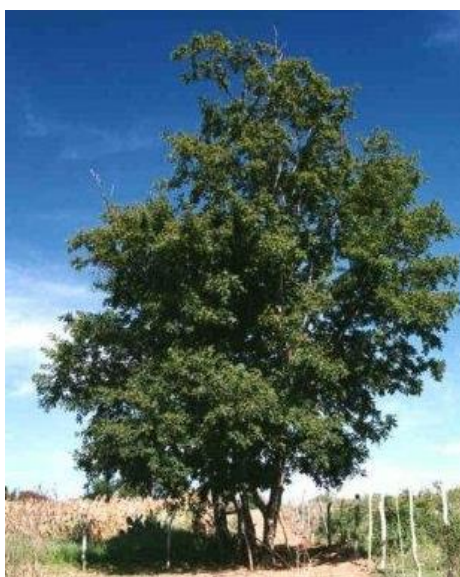
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira do Sertão)

A espécie *Myracrodruon urundeuva* Allemão, conhecida como Aroeira do Sertão foi testada para avaliação de atividade antimicrobiana frente a ação do microrganismo *Staphylococcus aureus*, frequentemente encontrado em infecções na pele do homem, acometendo o indivíduo não somente à lesões superficiais, mas podendo levá-lo à infecções mais graves, como a septicemia (BORGES et al., 2016; REIS, 2020; ALMEIDA, 2016).

A ação do óleo essencial (OE), extraído das folhas da *Myracrodruon urundeuva* Allemão, apresentou ótima atividade antimicrobiana em concentrações de inibição desejadas quanto as cepas da *Staphylococcus aureus*. Na folha da planta, foram identificados quatro importantes constituintes químicos:  $\alpha$ -pineno, sendo este o marcador majoritário, transcariofileno, limoneno e o  $\beta$ -pineno (ARAÚJO, 2017).

**Figura 1:** *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira do Sertão)

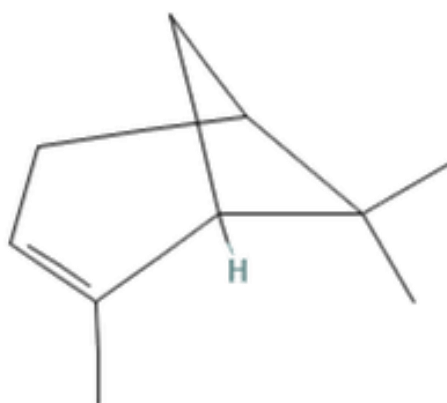


Fonte: Araújo, 2017

A avaliação de atividade antimicrobiana em óleos essenciais (OEs) tem-se intensificado nas últimas décadas, pois estes OEs compreendem em uma combinação de compostos advindos do metabolismo secundário de plantas (OLIVEIRA, 2021). Possuindo assim, uma diversidade de marcadores químicos, importantíssimos para análises e testes antimicrobianos, de grande valia, promovendo o avanço científico (SALEHI, 2019).

O elevado potencial da atividade antibacteriana do óleo essencial extraído das folhas do *Myracrodruon urundeuva* Allemão é provavelmente proveniente da ação dos terpenóides, onde o terpeno  $\alpha$ -pineno apresentou uma atividade superior a 85% frente as cepas de *Staphylococcus aureus*. (ARAÚJO, 2017).

**Figura 2.** Estrutura química do enantiômero  $\alpha$ -pineno.



**Fonte:** PubChem alpha-Pinene (Compound)  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6654#section=Structures>

O terpeno  $\alpha$ -pineno é um composto que possui enantiômero, um tipo de isômero que ocorre em moléculas quirais, formado na planta pela ciclização enzimática por meio da conversão de moléculas simples, tratando-se de um composto metabólico secundário. É frequentemente encontrado em plantas superiores da região do nordeste do Brasil, de grande ação farmacológica e ação terapêutica (COSTA, 2017; SILVA, 2012).

#### 4. CONCLUSÃO

Conclui-se que a região do nordeste brasileiro é umas das mais ricas em vegetação com propriedades farmacológicas, onde os óleos essenciais vem tendo destaque devido suas propriedades antimicrobianas.

Na espécie *Myracrodruon urundeuva* Allemão, conhecida como Aroeira do Sertão, seu óleo extraído é rico em terpenoídes, com destaque para o terpeno  $\alpha$ -pineno que demonstrou um alto poder antimicrobiano frente a cepas de *Staphylococcus aureus*; os terpenoídes são resultantes dos metabolismos secundários da planta, encontrados, principalmente, nas folhas.

Os *Staphylococcus aureus* corriqueiramente estão relacionados com infecções de pele, considerado ser um patógeno oportunista, com grandes números de infecções por ano. Produtos à base do óleo essencial de *Myracrodruon urundeuva* Allemão seriam uma grande alternativa para o tratamento, visto o desempenho satisfatório de 85% frente as cepas dos *Staphylococcus aureus*.

#### REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. S. C.; MENDONÇA, R. L.; FREITAS, M. Z. C.; VANDESMET, L.C. *Staphylococcus Aureus*. **Mostra Científica em Biomedicina**, Quixadá, v.1, n.01, 2016.
- ALMEIDA, L. A. M. Utilização da fitoterapia como alternativa para o tratamento de infecções bacterianas. **Monografia de TCC**. Faculdade Maria Milza-Governador Mangabeira, 2017.
- ANDRADE, M. A. et al. Óleos essenciais de *Cymbopogon nardus*, *Cinnamomum zeylanicum* e *Zingiber officinale*: composição, atividades antioxidante e antibacteriana. *Revista Ciência Agronômica*, Fortaleza, v.43, 2012.
- ARAÚJO, I. D. R. Atividade antimicrobiana e citotóxica de óleo essencial e extratos orgânicos provenientes da *Myracrodruon urundeuva* (Aroeira do Sertão). **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2017.
- BACELAR, T. S. Identificação de flavonoides e tanino em plantas medicinais pertencentes a lista estadual de plantas medicinais comercializadas em um mercado público em Fortaleza- CE. **Monografia de TCC**. UNIFAMETRO, 2020.
- BÔA, G. K. V.; GADELHA, C. A. G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 23, 2007.
- BRAGA, N. S. M. et al. Ação Antibacteriana e Composição Fenólica do Óleo Essencial dos Frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi frente a Patógenos Multirresistentes. **Revista Virtual de Química**, Maceió, v. 12, n. 5, 2020.

COUTO, R. C.; PEDROSA, T. M. G.; NOGUEIRA, J. M. Infecção Hospitalar e Outras Complicações não Infecciosas da Doença. **Medsí**, Rio de Janeiro, v. 3, 2003.

BORGES, J. C.; SANTANA, L. M. B.; RAMOS, A. S.; DAMASCENO, B. P. G. L. *Myracrodruon urundeuva* Allemão: atividade Biológica e Potencial Terapêutico. **CONIDIS**, Universidade Estadual da Paraíba, 2017.

COSTA, D. F. N. Potencial Imunomodulador e Antimicrobiano do (+) - $\alpha$ -pineno e (+) - $\beta$ -pineno. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal da Paraíba. 2017.

FILHO, C. G. Um agronegócio para a Caatinga, 2012. Disponível em: <[http://www.fundaj.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1895%3Aum--agronegocio-para-a-caatinga-&catid=58%3Aobservador-deste&Itemid=414](http://www.fundaj.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1895%3Aum--agronegocio-para-a-caatinga-&catid=58%3Aobservador-deste&Itemid=414)>. Acesso em: 14 julho 2021.

JACOMINI, D.; MARTINS, F. F.; ANDERSON, Q. K. Uso de fitoterápicos no município de Cascavel - PR: assistência farmacêutica. **Extensão em Foco: Revista Extensão em Foco**, Cascavel, v. 1, n. 15, 2018. DOI:10.5380/ef.v1i15.54260

MACHADO, A.C.; OLIVEIRA, R.C. Medicamentos Fitoterápicos na odontologia: evidências e perspectivas sobre o uso da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* allemão). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, 2014. Doi: 10.1590/S1516-05722014000200018

MORAIS, D. Bioma Caatinga. 2008. Disponível em: <<http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/start.htm?infoid=962&sid=2>>. Acesso em: 14 julho 2021.

NASCIMENTO, A. V. S. Análise de germinação e estabelecimento in vitro de aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão). **Monografia de TCC**, São Cristóvão, 2019.

OLIVEIRA, A. W. V. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de óleos essenciais frente a microrganismos de importância clínica. **Monografia de TCC**. Universidade Federal de Santa Catarina. 2021

REIS, R.B. Avaliação do perfil de resistência em cepas de resistentes a metilina em dois hospitais públicos de Uberlândia. **Monografia de TCC**. Universidade Federal de Uberlândia, 2020.

SALEHI, B.; UPADHYAY, S. ORHAN, E. et al. Therapeutic Potential of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Pinene: a miracle gift of nature. **Biomolecules**, v.9, n.11, p.738, 2019. Doi: 10.3390/biom9110738

SANTOS, A. L. et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, dez. 2007. Doi: 10.1590/S1676-24442007000600005

SILVA, A. C. R. et al., D.S. Biological Activities of  $\alpha$ -Pinene and  $\beta$ -Pinene Enantiomers **Moleculares**, v. 17, p.6305-6316, 2012. Doi: 10.3390/moleculares17066305

SILVA, C. B. et al. A importância da ação antioxidante de óleos essenciais em benefício da saúde. **Diversitas Journal**, Arapiraca, v. 2, n. 1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.17648/diversitas-journal-v2i4.483>

## Ensaio De Citocompatibilidade: Cultivos De Células *In Vitro* Como Modelo De Avaliação Do Potencial Citotóxico De Produtos Naturais

Alan Frazão da Silva<sup>1</sup>, Larissa Gonçalves Diogo<sup>2</sup>,  
Tarcísio de Albuquerque Martins<sup>3</sup>, Sara Brito Silva Costa Cruz<sup>4</sup>,  
Marcos Vinícius da Silva<sup>5</sup>, Joelma Rodrigues de Souza<sup>6</sup>,  
Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Bacharelado em Biomedicina, Centro de Ciências da Saúde, UFPB.

<sup>2</sup> Estudante do Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, UFPB.

<sup>3</sup> Pós-Graduando em Ciências da Saúde – UFTM

<sup>4</sup> Pós Graduada em Odontologia - UFPB

<sup>5</sup> Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM

<sup>6</sup> Docente Departamento de Fisiologia e Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFPB.

<sup>7</sup> Docente da Escola Técnica de Saúde – ETS, Centro de Ciências da Saúde, UFPB.

### RESUMO

Durante muitos anos, os procedimentos necessários para o desenvolvimento de novas formulações para uso na terapêutica de doenças, utilizavam modelos *in vivo* para avaliação do potencial de toxicidade no organismo animal. Devido a questões éticas, novas alternativas foram necessárias para substituir os modelos *in vivo*. O modelo de cultura de células *in vitro* baseia-se no isolamento e cultivo destas células em meios contendo nutrientes e condições que favoreçam o crescimento e estabelecimento destas células em um ambiente totalmente controlável. Os ensaios de citotoxicidade utilizando células *in vitro* é um modelo de análise de toxicidade de substâncias que implica na interpretação dos danos que determinados composto possam vir a causar nas células, como danos às estruturas morfológicas, danos ao DNA, desordens fisiológicas e etc. As plantas medicinais tem sido utilizadas no tratamento de doenças desde os primórdios, com aplicação e efetiva atividade contra muitas doenças, como infecções bacterianas, câncer, Alzheimer, doenças metabólicas e entre outras. Contudo, para a compreensão da segurança no uso destes compostos naturais, é imprescindível que estes passem por avaliações que possam determinar os possíveis riscos que eles possam trazer ao organismo vivo, e neste contexto, o uso do modelo de cultura de células *in vitro* é uma importante ferramenta para auxiliar nestes estudos. Este estudo de revisão de literatura buscou por artigos que propuseram o uso de plantas medicinais no tratamento de algumas doenças, e para isso utilizaram os testes de citotoxicidade *in vitro* como ferramenta para dar ênfase a eficácia e segurança destes compostos ao organismo humano.

**Palavras-chave:** Células *in vitro*, plantas medicinais, ensaios de citotoxicidade.

## 1. INTRODUÇÃO

Durante muitos anos, a avaliação do risco que um determinado composto químico com potencial terapêutico pudesse trazer ao organismo humano era realizado através da utilização de modelos animais, *in vivo*. Com o avançar dos anos, questões éticas interferiram positivamente no desenvolvimento de ações, com o objetivo de regulamentar a qualidade de vida dos modelos animais utilizados no estudo como exemplo, a implementação das Comissões de ética de Uso de Animais em Pesquisa (CEUA) (LILIENBLUM et al., 2008).

Atualmente, a cultura celular é o principal modelo alternativo utilizado nos dias atuais para a substituição dos animais em experimentos de pesquisa. Dentre elas, modelos de experimentação *in vitro* destacam-se como uma importante ferramenta, dos quais podem oferecer um menor custo, fácil execução e ao contrário dos modelos *in vivo*, muitas vezes não é necessária uma regulamentação ética para os estudos de citocompatibilidade de compostos para uso na terapêutica humana e animal (LILIENBLUM et al., 2008).

Os ensaios *in vitro* que fazem o uso de células em cultivo, baseiam-se no isolamento de células, sejam humanas ou animais, de diferentes linhagens, sem que sejam alteradas as suas características morfológicas e funcionais. Através do cultivo destas células é possível realizar testes de citotoxicidade e determinar o quão tóxico uma substância pode ser à célula, além disso é possível realizar ensaios de genotoxicidade e mutagenicidade e assim mensurar os danos gerados pela substância estudada ao DNA das células expostas. A avaliação do potencial de citotoxicidade é de extrema importância para entender os mecanismos de ação e os efeitos citotóxicos de quaisquer formulações, sejam elas de origem sintética, natural, composta, ou outras etiologias, e tem por finalidade, avaliar a efetividade e a segurança destas formulações em organismos vivos (HEGGENDORN et al., 2020; LILIENBLUM et al., 2008).

O uso e as aplicações do cultivo de células *in vitro* tem bastante importância no estudo e na produção de diversos produtos, podendo ser utilizado para o desenvolvimento de vacinas, antibióticos, dispositivos biomédicos, fármacos e suplementos alimentícios. O uso do cultivo de células *in vitro* tornou-se um método de alta especificidade, moderno e de baixo custo, quando comparado aos ensaios utilizando modelos *in vivo*. Desta forma, este método passa a ser uma importante ferramenta na

avaliação da citocompatibilidade, sendo regulamentado pela norma *International Organization for Standardization* (ISO) 10993-5, que determina os critérios a serem considerados nos ensaios de citotoxicidade *in vitro* (HEGGENDORN et al., 2020; LILIENBLUM et al., 2008).

Desde os primórdios da humanidade, as plantas eram utilizadas para tratar de diversas doenças, gerando um vasto conhecimento popular acerca do potencial terapêutico destas plantas, e este conhecimento gerado durante anos, através de gerações, serviram para que muitos fármacos pudessem ser caracterizados, e utilizados na medicina para tratar e curar diversas patologias. O potencial terapêutico de muitos destes produtos naturais foi comprovado através de experimentações, desta forma, obtendo dados mais específicos com relação a composição, atividade e outras características. Os produtos naturais podem ser utilizados para diversos fins, como auxiliar no tratamento de doenças, como por exemplo o câncer (AHMED ELNOUR; PENECH; AHMED MESAİK, 2017; WANG; PENG; LI, 2019), doenças parasitárias (HAMDI et al., 2018; TLHAPI et al., 2020; TOMANI et al., 2021), viremias (KARIMI et al., 2020) e entre outras aplicações. Contudo, apesar de promissor no tratamento de diversas doenças, para o uso comercial desses produtos, é necessário certificar-se de que estes não sejam nocivos ao organismo. Assim sendo, faz-se necessário o uso de modelos *in vitro* para as análises preliminares na busca por formulações bioativas. Nesse contexto, os testes de citotoxicidade utilizando cultivo de células se torna uma ferramenta útil capaz de avaliar o potencial tóxico dessas substâncias extraídas de plantas que possuem potencial terapêutico (LESSA; DA SILVA; CARIELLO, 2017).

Esta revisão teve como objetivo abordar, através da bibliografia disponível, estudos com as aplicações de ensaios com cultivo de células *in vitro* para avaliar citotoxicidade ou citocompatibilidade de compostos de plantas medicinais e os métodos utilizados na avaliação.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica acerca do cultivo de células *in vitro* utilizados como ferramenta para avaliação da citocompatibilidade de produtos naturais. Foi realizado um levantamento de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas ScieLo,



Pubmed e Google Acadêmico, utilizando os descritores: “Cell line” AND “in vitro” AND “Plants” AND “Medicinal” AND “Cytotoxicity tests”, que tenham sido publicados entre os anos de 2016 e 2021, resultando assim em 31 artigos. Sob os critérios de plena disponibilidade de acesso, idiomas português e inglês, e sem duplicatas, apenas 24 destes artigos foram elegíveis para o estudo de revisão bibliográfica.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os artigos elegíveis diante dos critérios estabelecidos para inclusão no estudo, foi abordado o uso de protocolos de ensaios de citotoxicidade com células em cultura, para validar compostos naturais como não-tóxicos frente a diferentes linhagens celulares.

#### 3.1. Cultura de células

A cultura de células é uma técnica padronizada já bem estabelecida como uma importante ferramenta na biologia e na medicina, e que proporcionou muitos avanços científicos na compreensão de mecanismos moleculares e na biologia celular. O desenvolvimento de novos métodos e protocolos de cultura implicam em muitos desafios até que possa se estabelecer de fato uma metodologia reprodutível, com acurácia e fidedignidade de resultados. Interferentes físicos como temperatura, humidade, disponibilidade de oxigênio, e até mesmo a falta ou excesso de determinados nutrientes, pH alterado, e contaminação do meio de cultura por microrganismos, são as principais causas encontradas na rotina de um laboratório de cultura de células (BAUST et al., 2017).

Com o passar dos anos, e com a modernização e aprimoramento das metodologias de cultura celular *in vitro*, a comunidade científica desenvolveu diversas formas que pudesse mimetizar um microambiente tecidual, e que fosse capaz de se aproximar ao máximo daquele encontrado *in vivo*, ou seja, no próprio organismo animal, simulando as características funcionais e biológicas daquele microambiente. Com isso, já é bem estabelecido alguns tipos de culturas celulares, com diferentes linhagens de células, que são feitas de acordo com o objetivo do estudo a ser feito. O tipo de cultura celular mais utilizado, é a cultura em monocamada ou cultura 2D, feita com células aderentes, é muito empregada para ensaios de viabilidade, proliferação celular, citocompatibilidade, ensaios metabólicos, ensaios com células tumorais e entre outros.

As células aderentes são provenientes de tecidos duros e, por isso, depende de ancoragem, ou seja, precisam se aderir a uma superfície para que possam iniciar a sua proliferação. As linhagens de células provenientes do tecido epitelial são exemplos de células aderentes. Para esse tipo celular, as garrafas de cultura necessitam possuir uma carga negativa. Esse tipo de cultura consiste na distribuição de uma população de células em concentrações de milhares ou milhões, em placas ou garrafas plásticas, próprias para este fim, juntamente com meios de cultura contendo os nutrientes essenciais para o crescimento e multiplicação das células (AOKI et al., 2016; KOLEDOVA, 2017).

Há ainda a cultura de células não-aderentes, que crescem em suspensão no meio, muitas vezes sob as mesmas condições das culturas 2D. Estes tipos celulares por sua vez, são originados de tecidos dos quais não necessitam que as células estejam aderidas à uma superfície para que possa se proliferar, como o tecido hematopoiético (HEGGENDORN et al., 2020). Um outro tipo de cultura celular que tem sido melhor e mais utilizado nos últimos anos, é a cultura tridimensional (3D), que estimula o crescimento das células não mais em monocamada como a cultura 2D, e sim, em multicamadas, o que assemelhasse de forma primitiva a estrutura e organização biológica de órgãos, permitindo assim, um maior interação célula-célula, resultando em um aumento da sinalização intercelular, facilitando os processos de desenvolvimento e permitindo que as células possam se diferenciar em estruturas mais complexas. Um ambiente tridimensional também permite que as células se organizem em estruturas semelhantes a tecidos por meio de uma expressão mais uniforme de moléculas de adesão distribuídas pela superfície celular, enquanto que na cultura 2D, as células são polarizadas e as proteínas de ligação tendem a se concentrar na superfície mais central, onde se fixam ao frasco de cultura. Ainda, a cultura 3D pode representar melhores resultados com relação a maior resistência a drogas e estímulos, uma vez que possui mais de uma camada celular, diferentes da cultura celular 2D. Contudo, apesar de apresentar muitas vantagens com relação a cultura bidimensional, a cultura de célula tridimensional possui um custo muito mais elevado, baixa reprodutibilidade dos ensaios, mais tempo de experimento e menos tempo de mantimento da cultura, além de demandar uma mão de obra mais especializada neste tipo de cultura, quando comparado as culturas 2D. Ademais, esta técnica é bastante difundida nos estudos das áreas da imunologia, biologia do desenvolvimento e da oncologia molecular (AOKI et al., 2016; JENSEN; TENG, 2020; KNIGHT; PRZYBORSKI, 2015).

### **3.2. Métodos de avaliação de citotoxicidade**

O método de escolha para a mensuração dos danos citotóxicos causados pelos compostos em estudo é de extrema importância. Uns empregam alternativas analíticas mais simples e de baixo custo, já outros, que utilizam de kits com marcadores fluorescentes, por exemplo, podem demandar um custo maior para a sua realização, além de profissionais mais especializados.

#### **3.2.1. Ensaio MTT**

O ensaio MTT é amplamente utilizado para testes de viabilidade celular, por ter baixo custo e de fácil execução. Este por sua vez depende da conversão de substrato em produto cromogênico por células vivas. O ensaio MTT envolve a conversão do corante amarelo solúvel em água, MTT (brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio) em um formazan roxo insolúvel pela ação da redutase mitocondrial, o que fica evidenciado no meio. Pequenas alterações na atividade metabólica podem gerar grandes alterações no MTT, permitindo detectar o estresse celular após a exposição a um agente tóxico na ausência de morte celular direta. Este método pode ser aplicado em ensaios utilizando células aderentes ou não-aderentes (KUMAR; NAGARAJAN; UCHIL, 2018).

#### **3.2.2. Ensaio Azul de Trypan**

O azul de trypan é um corante usado para distinguir células vivas e mortas. É uma corante vital que não é absorvido pelas células viáveis e saudáveis, mas que por outro lado, é capaz de corar as células com membrana celular danificada. Dessa forma, apenas as células mortas podem ser contadas. O método é algumas vezes referido como método de exclusão de corante. É uma metodologia barata e amplamente utilizada para testes de viabilidade e proliferação celular (LEBEAU et al., 2019).

#### **3.2.3. Ensaio de Fluorescência**

Dentre os ensaios utilizando kits de fluorescência para avaliar a viabilidade celular ou a citotoxicidade das células, o kit LIVE/DEAD® é um ensaio de bcolorimétrico de rápida e fácil execução para determinar a viabilidade das células com base na

integridade da membrana plasmática e na atividade da esterase. O kit pode ser usado em citometria de fluxo, microscopia de fluorescência e com leitores de microplacas de fluorescência. A atividade da esterase intracelular ubíqua e uma membrana plasmática intacta são características distintivas das células vivas. O kit de viabilidade / citotoxicidade LIVE / DEAD® discrimina rapidamente células vivas de células mortas, colorindo simultaneamente com calceína-AM verde fluorescente para indicar a atividade da esterase intracelular e homodímero-1 de etídio fluorescente vermelho para indicar perda de integridade da membrana plasmática. É adaptável à maioria das células eucarióticas, onde condições citotóxicas produzem esses efeitos celulares. O ensaio é útil com uma variedade de metodologias de detecção de fluorescência (JIAO et al., 2020).

### 3.3. Aplicação dos testes de Citotoxicidade em Produtos Naturais

Dentre os estudos encontrados durante esta pesquisa nas bases de dados bibliográficas, diversas foram as hipóteses do uso de produtos naturais para o tratamento de doenças. As linhagens celulares escolhidas para avaliar a citotoxicidade destes compostos também foram de extrema importância, uma vez que os resultados podem representar a interação destes compostos com o tecido do organismo *in vivo*. Na tabela 1 é possível identificar as linhagens celulares utilizadas em cada um dos estudos e os métodos utilizados para avaliação da citotoxicidade.

**Tabela 1** – Estudos realizados com plantas medicinais e que utilizaram da cultura de células *in vitro* para determinação de citotoxicidade de compostos naturais.

Título do Estudo	Autor/Ano	Linhagens Celulares Utilizadas	Método de Avaliação
Four Selected Sudanese Medicinal Plants Induce Anticancer and Cytotoxic Effects in Prostate Cancer Cell Line	(AHMED ELNOUR, 2017)	PC3 (Linhagem celulares de câncer de próstata)	MTT
Synthesis, Anticancer Activity and Molecular Modeling Studies of Novel Chalcone Derivatives Containing Indole and Naphthalene Moieties as Tubulin Polymerization Inhibitors	(WANG;PENG; LI, 2019)	Carcinoma hepatocelular humano (HepG2), Carcinoma de Cólon Humano (HCT116) E Adenocarcinoma de Mama Humano (MCF-7).	MTT

In vitro antibacterial and cytotoxic activity of leaf extracts of <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb, <i>Warburgia salutaris</i> (Bertol. F.) <i>Chiov</i> and <i>Curtisia dentata</i> (Burm. F.) C.A.Sm - medicinal plants used in South Africa	(SOYINGBE; MONGALO; MAKHAFOLA, 2018)	Adenocarcinoma de Mama Humano (MCF-7), Células de Câncer Cervical Humanas (HeLa), Células Embrionárias de Rins Humano (HEK293) e Células de Carcinoma Colorretal Humano (Caco-2)	MTT
Antimalarial and antiplasmodial activity of husk extract and fractions of <i>Zea mays</i>	(OKOKON et al., 2017)	Células de Câncer Cervical Humanas (HeLa), Células Embrionárias de Rins Humano (HEKS)	MTT
Extracts from Traditional Chinese Medicinal Plants Inhibit Acetylcholinesterase, a Known Alzheimer's Disease Target	(KAUFMANN et al., 2016)	COS7 (Células epiteliais de Rim de macaco verde africano)	MTT
In vitro cytotoxic activity of medicinal plants from Nigeria ethnomedicine on Rhabdomyosarcoma cancer cell line and HPLC analysis of active extracts	(OGBOLE; SEGUN; ADENIJI, 2017)	Rabdomiossarcoma Humano (RD), VERO (Célula de rim de macaco verde africano) E células normais de próstata Humana (PNT2)	MTT
In Vitro Cytotoxic Potential of Plant Terpenes and Selected Medicinal Plants of Pakistan against NIH 3T3 Cell Line	(MALIK; AHMED; KHAN, 2018)	Fibroblastos de Rato (NIH 3T3)	MTT
In vitro antiviral activity of twenty-seven medicinal plant extracts from Southwest Nigeria against three serotypes of Echoviruses	(OGBOLE; SEGUN; ADENIJI, 2017)	Rabdomiossarcoma Humano (RD)	MTT
In Vitro Antiplasmodial and Cytotoxic Activities of Compounds from the Roots of <i>Eriosema montanum</i> Baker f. (Fabaceae)	(TOMANI et al., 2021)	THP-1 (Linhagem de Leucemia Humana Aguda)	Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega)

In vitro antileishmanial and cytotoxicity activities of essential oils from <i>Haplophyllum tuberculatum</i> A. Juss leaves, stems and aerial parts	(HAMDI et al., 2018)	Células de Ovário de Hamster Chinês (CHO)	MTT
In vitro anti-adenoviral activities of ethanol extract, fractions, and main phenolic compounds of pomegranate ( <i>Punica granatum</i> L.) peel	(KARIMI et al., 2020)	Hep-2 (Carcinoma Humano de Laringe)	MTT
Combined Effects of Methyldopa and Flavonoids on the Expression of Selected Factors Related to Inflammatory Processes and Vascular Diseases in Human Placenta Cells—An In Vitro Study	(BOGACZ et al., 2021)	Trofoblastos Humanos – derivados de Coriocarcinoma E Células Endoteliais Humanas.	MTT
Appraisal of phytochemical and in vitro biological attributes of an unexplored folklore: <i>Rhus Punjabensis</i> Stewart	(TABASSUM et al., 2017)	THP-1 (Linhagem de Leucemia Humana Aguda)	MTT
In-Vitro Cytotoxicity Study of Some Indigenous Medicinal Plants on Vero Cell Line	(BHATT; JETHVA; ZAVERI, 2016)	VERO (Célula de rim de macaco verde africano)	MTT
Phytochemical profiling and in vitro screening for anticholinesterase, antioxidant, antiglucosidase and neuroprotective effect of three traditional medicinal plants for Alzheimer’s Disease and Diabetes Mellitus dual therapy	(PENUMALA et al., 2018)	SK N SH (Células de Neuroblastoma Humano)	MTT

Fonte: Autores, 2021.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas medicinais no âmbito terapêutico já é uma realidade há alguns anos. Contudo, ao contrário do que se pensa por muitos, de que o uso de produtos de origem fitoterápica, não oferece riscos à saúde por ser de origem natural, na verdade o uso indiscriminado carrega consigo algumas preocupações devido ao fato de várias plantas possuírem substâncias que são tóxicas a saúde humana e animal. Desta forma, é necessário o entendimento dos mecanismos celulares e moleculares que envolvem a interação de compostos naturais e o corpo humano, e quais as possíveis implicações causadas por estas interações. Assim sendo, como demonstrado neste estudo, o uso de cultura de células *in vitro* é uma alternativa acessível e na maioria das vezes de baixo custo, que pode trazer respostas preliminares quanto a eficácia e a segurança destes fitoterápicos no organismo humano e animal.

#### REFERÊNCIAS

- AHMED ELNOUR, M.; PENECH, F.; AHMED MESAİK, M. Four Selected Sudanese Medicinal Plants Induce Anticancer and Cytotoxic Effects in Prostate Cancer Cell Line. **Clinical & Medical Biochemistry**, v. 03, n. 02, 2017. DOI:10.4172/2471-2663.1000134
- AOKI, S. et al. Progress in cell culture systems for pathological research. **Pathology International**, v. 66, n. 10, p. 554–562, out. 2016. DOI:10.1111/pin.12443
- BAUST, J. M. et al. Best practices in cell culture: an overview. **In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal**, v. 53, n. 8, p. 669–672, set. 2017. DOI: 10.1007/s11626-017-0177-7
- BHATT, D.; JETHVA, K.; ZAVERI, M. In-Vitro Cytotoxicity Study of Some Indigenous Medicinal Plants on Vero Cell Line. p. 3, [s.d.].
- BOGACZ, A. et al. Combined Effects of Methyldopa and Flavonoids on the Expression of Selected Factors Related to Inflammatory Processes and Vascular Diseases in Human Placenta Cells—An In Vitro Study. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1259, 26 fev. 2021. Doi: 10.3390/molecules26051259
- HEGGENDORN, F.L et al. Testes de biocompatibilidade: cultivo de células animais e suas aplicações em estudos de toxicidade na Odontologia. **Conexão Ciências**. v. 15, n. 1, p. 67, 3 jun. 2020. DOI:10.24862/cco.v15i1.1001
- HAMDI, A. et al. In vitro antileishmanial and cytotoxicity activities of essential oils from *Haplophyllum tuberculatum* A. Juss leaves, stems and aerial parts. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 60, dez. 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2128-6

JENSEN, C.; TENG, Y. Is It Time to Start Transitioning From 2D to 3D Cell Culture? **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, p. 33, 2020. Doi: 10.3389/fmolb.2020.00033

JIAO, L. et al. GDF11 replenishment protects against hypoxia-mediated apoptosis in cardiomyocytes by regulating autophagy. **European Journal of Pharmacology**, v. 885, p. 173495, out. 2020. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173495

KARIMI, A. et al. In vitro anti-adenoviral activities of ethanol extract, fractions, and main phenolic compounds of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 28, p. 204020662091657, jan. 2020. Doi: 10.1177/2040206620916571

KAUFMANN, D. et al. Extracts from Traditional Chinese Medicinal Plants Inhibit Acetylcholinesterase, a Known Alzheimer's Disease Target. **Molecules**, v. 21, n. 9, p. 1161, 31 ago. 2016. DOI: 10.3390/molecules21091161

KNIGHT, E.; PRZYBORSKI, S. Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created in vitro. **Journal of Anatomy**, v. 227, n. 6, p. 746–756, 2015. DOI: 10.1111/joa.12257

KOLEDOVA, Z. 3D Cell Culture: An Introduction. In: KOLEDOVA, Z. (Ed.). **3D Cell Culture**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2017. v. 1612p. 1–11.

KUMAR, P.; NAGARAJAN, A.; UCHIL, P. D. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 2018, n. 6, p. pdb.prot095505, jun. 2018. DOI: 10.1101/pdb.prot095505

LEBEAU, P. F. et al. The trypan blue cellular debris assay: a novel low-cost method for the rapid quantification of cell death. **MethodsX**, v. 6, p. 1174–1180, 15 maio 2019. DOI: 10.1016/j.mex.2019.05.010

LESSA, L. R.; DA SILVA, M. C. C.; CARIELLO, F. D. M. R. Fundamentos e aplicações do *Allium cepa* como bioindicador de mutagenicidade e citotoxicidade de plantas medicinais. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 10, n. 3, 30 out. 2017. DOI:10.22280/revintervol10ed3.294

LILIENBLUM, W. et al. Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH). **Archives of Toxicology**, v. 82, n. 4, p. 211–236, abr. 2008. DOI: 10.1007/s00204-008-0279-9

MALIK, S. K.; AHMED, M.; KHAN, F. In Vitro Cytotoxic Potential of Plant Terpenes and Selected Medicinal Plants of Pakistan against NIH 3T3 Cell Line. **Annals of King Edward Medical University**, v. 24, n. S, p. 853–858, 25 set. 2018. DOI:10.21649/akemu.v24iS.2551

OGBOLE, O. O.; SEGUN, P. A.; ADENIJI, A. J. In vitro cytotoxic activity of medicinal plants from Nigeria ethnomedicine on Rhabdomyosarcoma cancer cell line and HPLC analysis of active extracts. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 494, dez. 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-2005-8

OKOKON, J. E. et al. Antimalarial and antiplasmodial activity of husk extract and fractions of *Zea mays*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1394–1400, 1 jan. 2017. Doi: 10.1080/13880209.2017.1302966

PENUMALA, M. et al. Phytochemical profiling and in vitro screening for anticholinesterase, antioxidant, antiglicosidase and neuroprotective effect of three traditional medicinal plants for



Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus dual therapy. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 77, dez. 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2140-x

SOYINGBE, O. S.; MONGALO, N. I.; MAKHAFOLA, T. J. In vitro antibacterial and cytotoxic activity of leaf extracts of *Centella asiatica* (L.) Urb, *Warburgia salutaris* (Bertol. F.) Chiov and *Curtisia dentata* (Burm. F.) C.A.Sm - medicinal plants used in South Africa. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 315, dez. 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2378-3

TABASSUM, S. et al. Appraisal of phytochemical and in vitro biological attributes of an unexplored folklore: *Rhus Punjabensis* Stewart. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 146, dez. 2017. DOI:10.1186/s12906-017-1659-6

TLHAPI, D. B. et al. In Vitro Studies on Antioxidant and Anti-Parasitic Activities of Compounds Isolated from *Rauvolfia caffra* Sond. **Molecules**, v. 25, n. 17, p. 3781, 20 ago. 2020. DOI: 10.3390/molecules25173781

TOMANI, J. C. D. et al. In Vitro Antiplasmodial and Cytotoxic Activities of Compounds from the Roots of *Eriosema montanum* Baker f. (Fabaceae). **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2795, 10 maio 2021. DOI: 10.3390/molecules26092795

WANG, G.; PENG, Z.; LI, Y. Synthesis, Anticancer Activity and Molecular Modeling Studies of Novel Chalcone Derivatives Containing Indole and Naphthalene Moieties as Tubulin Polymerization Inhibitors. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 67, n. 7, p. 725–728, 1 jul. 2019. DOI: 10.1248/cpb.c19-00217

## Bioprospecção Das Plantas Medicinais Da Caatinga Com Possíveis Efeitos Antivirais Contra o SARS-CoV-2

Panmella Pereira Maciel<sup>1</sup>, Sara Brito Silva Costa Cruz<sup>1</sup>,  
Isabel Portela Rabello<sup>1</sup>, Ana Cláudia Dantas de Medeiros<sup>2</sup>,  
Lúcio Roberto Cançado Castellano<sup>3</sup>, Paulo Rogério Ferreti Bonan<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação em Odontologia, Universidade Federal da Paraíba, UFPB.

<sup>2</sup> Docente do Departamento de Farmácia e Biologia, Universidade Estadual da Paraíba, UEPB.

<sup>3</sup> Docente da Escola Técnica de Saúde – ETS, Centro de Ciências da Saúde, UFPB.

<sup>4</sup> Docente do Departamento de Clínica e Odontologia Social, Centro de Ciências da Saúde, UFPB.

### RESUMO

As doenças causadas por vírus são um grande problema de saúde em todo o mundo. Nos últimos três anos o surgimento de uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) provocada por um novo tipo de coronavírus (coronavírus 2), e denominada de COVID-19, causou um surto global em larga escala. Devido à sua alta disseminação e aos graves danos causados pela doença, além do sistema de vacinação há também necessidades iminentes de buscar novas formas de controlar a infecção. Estratégias para inibir a inflamação local e a replicação viral no trato respiratório parecem ser essenciais e auxiliarem no controle de infecções virais, como a COVID-19. Diversas plantas do Bioma Caatinga são utilizadas para fins medicinais com propriedades anti-inflamatórias e antivirais e com perspectivas no tratamento de problemas do sistema respiratório. Extratos vegetais e óleos essenciais são uma fonte potencial de drogas antivirais devido ao grande número de componentes bioativos, mecanismos de ação típicos e toxicidade relativamente baixa. Portanto, para minimizar os efeitos da COVID-19, acreditamos que as plantas medicinais do Bioma Caatinga são fontes de compostos bioativos promissores para o uso ou desenvolvimento de terapias capazes de diminuir a carga viral, os efeitos inflamatórios do organismo e os danos ao sistema respiratório causados pelo Sars-CoV-2.

**Palavras-chave:** COVID-19, caatinga, extratos de plantas, atividade antiviral.

## 1. PLANTAS MEDICINAIS ANCESTRAIS NO COMBATE AO NOVO CORONAVÍRUS

As doenças causadas por vírus constituem um grande problema de saúde em todo o mundo (LAI *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2015). As afecções respiratórias virais agudas são as doenças infecciosas humanas mais comuns (CHANG *et al.*, 2013), porém ainda causam grande impacto devido a indisponibilidade de medicamentos ideais ou vacinas eficazes (MOUSA, 2017). No ano de 2019 houve o surgimento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) causada por um novo tipo coronavírus (coronavírus 2), denominada COVID-19 (AHMED, S. F.; QUADEER; MCKAY, 2020; LAI *et al.*, 2020), que causou um grande surto global (LAI *et al.*, 2020). O coronavírus é um vírus de RNA de fita simples pertencente família Coronaviridae (AHMED, S. F.; QUADEER; MCKAY, 2020; LAI *et al.*, 2020) e em março de 2020 a COVID-19 foi considerada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Os sintomas mais comuns reportados da doença foram febres, tosse e dispneia (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020) e variaram de leves a graves. Os pacientes graves e que necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI) apresentaram síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA), lesão cardíaca aguda, lesão renal aguda e choque, podendo chegar ao óbito (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020). Devido sua alta disseminação e danos graves causados pela COVID-19, há uma necessidade iminente de buscar maneiras de controle da infecção (AHMED, S. F.; QUADEER; MCKAY, 2020; LAI *et al.*, 2020; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020). Nesse contexto, além da vacinação, estratégias de inibição da inflamação local e replicação viral no trato respiratório parecem ser essenciais para o controle de infecções virais (CHANG *et al.*, 2013), como a COVID-19.

Várias plantas do Bioma da Caatinga são utilizadas para fins medicinais com propriedades anti-inflamatórias, antivirais e com perspectivas no tratamento de problemas do sistema respiratório. Extratos de plantas e óleos essenciais são uma fonte potencial de medicamentos antivirais devido ao grande número de componentes bioativos, mecanismos de ação característicos (AKRAM *et al.*, 2018) e toxicidade relativamente baixa (MATSUSE *et al.*, 1999).

## 2. PLANTAS DA CAATINGA COM PROPRIEDADES E PROSPECÇÃO MEDICINAIS

Abaixo, apresentamos algumas plantas da caatinga com bioprospecção para o tratamento de doenças de acometimento do trato respiratório e que dentre outras características, apresentam também propriedades antivirais.

### 2.1. *Caesalpinia ferrea* (pau-ferro)

A *Caesalpinia ferrea* (pau-ferro) é utilizada como planta medicinal em diversas aplicações farmacológicas por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antiulcerosas (LOPES *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2015). Em um estudo realizado por LOPES *et al.*, (2013) polissacarídeos sulfatados isolados de *C. férrea* (PSCF) inibiram os vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) e polivírus (PV-1). O PSCF também mostrou alta atividade anti-herpética ao inibir a adsorção, penetração e replicação viral. Além disso, o PSCF reduziu a propagação da infecção célula a célula do HSV-1, o que foi verificado pela redução do tamanho de placas virais. No geral, o PSCF apresentou um efeito antiviral maior frente ao PV-, inibindo a adsorção, penetração e replicação do PV-1 em concentrações menores (1,5 a 10 µg/mL) (LOPES *et al.*, 2013). Em outros relatos, galactomananos sulfatados extraídos de sementes da *C. ferrea* mostraram efeito antiviral sobre o vírus dengue sorotipo 2 (DENV2), observando-se ligação à superfície do vírus e inibição de 96% da replicação viral (MARQUES *et al.*, 2015).

### 2.2. *Caesalpinia pulcherrima* (Flamboianzinho)

*Caesalpinia pulcherrima* demonstra vários efeitos farmacológicos (AKRAM *et al.*, 2018), dentre os quais atividade antiviral de amplo espectro sobre vírus Herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e adenovírus (ADV-3, ADV-8 e ADV-11) (CHANG *et al.*, 2013) e fraco efeito contra o vírus DENV2 (FLORES-OCELOTL *et al.*, 2018). Além de apresentar efeitos inibitórios sobre vírus causadores de problemas respiratórios, a *C. pulcherrima* possui efeitos anti-inflamatórios (AKRAM *et al.*, 2018; SHARMA, V.; RAJANI, 2011), antimicrobianos (DAS *et al.*, 2009) e é utilizada frequentemente no tratamento de asma, febre (DAS *et al.*, 2009) e tosse (FLORES-OCELOTL *et al.*, 2018).

### 2.3. *Melia azedarach* L. (Santa-barbára, cinamomum)

Diferentes aplicações farmacológicas da *Melia azedarach* L. foram documentadas, como propriedades analgésicas, imunomoduladoras, antioxidantes, anti-

inflamatórias, antibacterianas e antifúngicas (SHARMA, D.; PAUL, 2013). Vários estudos mostraram que a planta *M. azedarach* possui fortes propriedades antivirais (AKRAM *et al.*, 2018; NEROME, K. *et al.*, 2018; PETRERA; COTO, 2009).

A meliacina, princípio ativo isolado de folhas de *M. azedarach*, apresentou forte efeito antiviral contra o HSV-1 (ALCHÉ *et al.*, 2002; CASTILLA *et al.*, 1998), agindo sobre a inibição da síntese de DNA viral e sobre a maturação e saída do vírus das células durante a infecção (ALCHÉ *et al.*, 2002). Camundongos infectados com vírus HSV-2 (infecção herpética genital) foram tratados topicamente com extrato de folha da *M. azedarach* e observou-se efeito protetor, aumento da expectativa de vida, diminuição da gravidade da doença e redução da migração do vírus para o cérebro, sendo o extrato de folha da *M. azedarach* indicado como uma terapia potencial na inibição de HSV-2 (PETRERA; COTO, 2009).

Extratos de folhas de *M. azedarach* L. inibiram acentuadamente as atividades de multiplicação e hemaglutinação dos vírus influenza H1N1, H3N2, H5 e B *in vitro*. Além disso, observou-se inibição de placa dos vírus influenza H1N1, H3N2, B, H5N1, H7N9 e H9N2 expostos ao extrato de *M. azedarach* (NEROME, K. *et al.*, 2018). Em camundongos, a administração intranasal de extratos de *Melia azedarach* causou diminuição significativa de pneumonia (NEROME, K. *et al.*, 2018).

#### 2.4. *Plectranthus amboinicus* (Hortelã-grosso)

*Plectranthus amboinicus* é frequentemente utilizada no tratamento de dor de garganta, tosse (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016; CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010), bronquite (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016; CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010), asma (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016) e inflamações em geral (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016).

Os efeitos relatados de *P. amboinicus* foram anti-inflamatório (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016), antibacteriano, antifúngico, antiparasitário (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016; CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010) e atividade antiviral sobre o vírus da estomatite vesicular (VSV) (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016), Herpes simplex-1 (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016; LUKHOB A; SIMMONDS; PATON, 2006) além de efeito inibitório sobre HIV-1 (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016; LUKHOB A; SIMMONDS; PATON, 2006).

## 2.5. *Punica granatum* L. (romã)

*Punica granatum* L. (romã) utilizada em inflamações, dores de garganta, tosse, bronquite, entres outros fins, mostra efeitos farmacológicos antivirais, inclusive efeito antiviral de taninos do pericarpo contra o HSV-2 *in vitro* (AKRAM *et al.*, 2018). O extrato de romã inibiu a replicação do RNA do vírus influenza A *in vitro* (HAIDARI *et al.*, 2009; MORADI *et al.*, 2019).

A punicalagina, um polifenol do extrato de romã, demonstrou um alto efeito virucida contra o vírus influenza A, além de inibir a hemaglutinação de células sanguíneas e bloquear a replicação viral (HAIDARI *et al.*, 2009). A associação do extrato de romã e oseltamivir apresentou um efeito sinérgico contra influenza A (HAIDARI *et al.*, 2009).

Frações de extratos alcoólicos da casca de romã, como n-butanol e acetato de etila, demonstraram alto efeito inibitório contra o vírus influenza A (MORADI *et al.*, 2019). O extrato alcoólico da casca da romã inibiu a atividade da polimerase viral, a expressão da proteína viral e a replicação viral, porém não interferiu na hemaglutinação das células, indicando que o mecanismo de ação do extrato está relacionado à inibição da adsorção viral e transcrição do RNA viral (MORADI *et al.*, 2020).

## 2.6. *Ruta graveolens* L (Arruda)

*Ruta graveolens* L. é uma planta eficaz no tratamento da asma (JAVADI; SAHEBKAR; EMAMI, 2017). Além de possuir propriedades anti-inflamatórias (CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010; JAVADI; SAHEBKAR; EMAMI, 2017), de remodelação das vias aéreas, antioxidantes (JAVADI; SAHEBKAR; EMAMI, 2017), antibacterianas, antifúngicas (CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010) e antiviral (ROLLINGER *et al.*, 2009), indicando vários mecanismos relevantes para o tratamento de doenças respiratórias (JAVADI; SAHEBKAR; EMAMI, 2017).

Os constituintes antivirais mais ativos das partes aéreas de *R. graveolens* foram arborinina e 6,7,8-trimetoxicumarina, que demonstraram efeitos antivirais *in silico* contra rinovírus humano (HRV) a partir da inibição da acetilcolinesterase (arborinina IC50 de 34,7 µM) e inibição da proteína de revestimento do HRV (6,7,8-trimetoxicumarina IC50 de 11,98 µM e arborinina IC50 de 3,19 µM) (ROLLINGER *et al.*, 2009).

### 2.7. *Sambucus nigra* L. (Sabugueiro)

A planta de *Sambucus nigra* L. conhecida como sabugueiro é utilizada na prevenção da patogênese da gripe (AKRAM *et al.*, 2018). Estudos mostram um alto efeito antiviral da planta contra os vírus da imunodeficiência humana (HIV), HSV-1 (AKRAM *et al.*, 2018), influenza A (AKRAM *et al.*, 2018; KINOSHITA *et al.*, 2012; KRAWITZ *et al.*, 2011; ZAKAY-RONES *et al.*, 1995, 2004), influenza B (KRAWITZ *et al.*, 2011; ZAKAY-RONES *et al.*, 1995, 2004) e redução substancial da duração e gravidade dos sintomas respiratórios (HAWKINS *et al.*, 2019; ZAKAY-RONES *et al.*, 1995).

Frutos e flores da *S. nigra* são utilizados com potenciais efeitos antivirais. Porém a casa e raízes não são usadas medicinalmente por terem compostos cianogênicos (AKRAM *et al.*, 2018), responsáveis por ocasionar problemas gastrointestinais (AKRAM *et al.*, 2018; CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010).

Extratos de *S. nigra* possuem efeito inibitório sobre os vírus Influenza A e Influenza B (KRAWITZ *et al.*, 2011; ZAKAY-RONES *et al.*, 1995) e foram relatados como um tratamento eficiente, seguro e econômico para esses tipos de infecções virais (ZAKAY-RONES *et al.*, 2004). O suco concentrado de *S. nigra* também apresentou eficácia in vivo na supressão da replicação viral e no efeito imunoestimulador do aumento de anticorpos específicos, responsáveis pelo efeito anti-influenza A (KINOSHITA *et al.*, 2012).

### 2.8. *Zingiber officinale* (gingibre)

*Zingiber officinale* (gingibre) possui várias atividades farmacológicas como efeito anti-inflamatório, analgésico, broncodilatador, imunoestimulador (MUNDA *et al.*, 2018) e antimicrobiano contra bactérias, fungos e vírus (CHANG *et al.*, 2013; MUNDA *et al.*, 2018).

O pré-tratamento do vírus HSV-1 (cepas sensíveis e resistentes a aciclovir) (SCHNITZLER; KOCH; REICHLING, 2007) e HSV-2 (KOCH, C *et al.*, 2008) com o óleo essencial derivado do gengibre causou uma redução significativa da infecciosidade, indicando que o efeito virucida do gengibre é principalmente exercido antes da adsorção do HSV nas células hospedeiras (KOCH, C *et al.*, 2008; SCHNITZLER; KOCH; REICHLING, 2007). Porém após a penetração do vírus na célula não foi demonstrado efeito significativo na replicação viral (KOCH, C *et al.*, 2008). Tal achado leva a crer que, provavelmente o óleo essencial de gengibre interfere em estruturas do envelope do HSV responsáveis para a adsorção ou entrada do vírus nas células hospedeiras (KOCH, C *et al.*, 2008; SCHNITZLER; KOCH; REICHLING, 2007).

Extratos brutos alcoólicos do gengibre na concentração 200 µg / mL inibiram a atividade de protease em 96% do vírus da hepatite C (HCV), 46% do vírus HIV-1 e 57% do human cytomegalovirus (HCMV) (SOOKKONGWAREE *et al.*, 2006).

Extratos aquosos de rizomas do gengibre demonstraram efeito inibitório de até 25% em concentrações não citotóxicas, contra o vírus Influenza A (H9N2) (RASOOL *et al.*, 2017). Em rizomas de gengibre secos, vários sesquiterpenos com atividade anti-viral foram isolados, destacando-se o β-sesquifelanandreno que apresentou maior efeito no teste de redução de placa induzida por Rinovírus (DENYER; JACKSON; LOAKES, 1994).

O gengibre fresco mostrou atividade antiviral contra o vírus sincicial respiratório humano (HRSV), bloqueando a formação de placas induzidas por HRSV, a ligação e internalização viral no epitélio das vias aéreas (CHANG *et al.*, 2013). Além disso, altas concentrações de *Z. officinale* podem estimular a secreção de interferon beta (IFN-β) que contribui para a inibição da replicação viral. Um melhor efeito foi observado quando o gengibre fresco foi administrado antes da inoculação viral (CHANG *et al.*, 2013).

O gengibre também induziu mudanças significativas na expressão de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina 1 (IL1β) e citocinas antivirais como Interferon gama (IFNγ 2a e b), o que indica que o gengibre é capaz de aumentar a resposta do sistema imune (MANSOOR *et al.*, 2018; NHU *et al.*, 2019) e pode explicar mecanismos de ação antibacteriana, antivirais e anti-inflamatórias (NHU *et al.*, 2019).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No intuito de minimizar os efeitos do COVID19, acreditamos que as plantas medicinais do Bioma da Caatinga como *Caesalpinia férrea*, *Caesalpinia pulcherrima*, *Melia azedarach*, *Myracrodruon urundeuva*, *Plectranthus amboinicus*, *Punica granatum L.*, *Ruta graveolens*, *Sambucus nigra* e *Zingiber officinale* são fontes de compostos bioativos promissores para o uso ou desenvolvimento de terapias capazes diminuir a carga viral, os efeitos inflamatórios do corpo e os danos ao sistema respiratório causados pelo SARS-CoV-2.

Os efeitos antivirais das plantas medicinais do bioma da Caatinga foram resumidos na Tabela 1.



**Tabela 1.** Plantas medicinais com potenciais efeitos antivirais utilizadas tradicionalmente no tratamento de problemas respiratórios.

Planta	Parte das plantas	Efeito antiviral	Mecanismo de ação	Constituintes químicos	Referências
Caesalpinia ferrea	Frutos, sementes	HSV-1 e PV; DENV-2	Inibe a adsorção, penetração e replicação viral.	Polissacarídeos sulfatados	LOPES et al., 2013; MARQUES et al., 2015
Caesalpinia pulcherrima	Frutos, sementes, caule e folhas	HSV-1; HSV-2; ADV-3, ADV-8 e ADV-11; DENV-2	Inibe a replicação viral.	glicosídeos, pulcherrimaina, homoisoflavonóides, caesalpin, beta-sitosterol, quercetina, metoxi-bonducelina, ramnetic, ombuin e brazilide A.	AKRAM et al., 2018; CHIANG et al., 2003; FLORES et al., 2018
Melia azedarach	Casca, fruta, galhos jovens, raiz, óleo, semente, flor e folha	HSV-1; HSV-2; Influenza A e B	Inibe a multiplicação viral e reduz a infectividade.	1-cinamoil-3,11-dihydroxymeliacarpin, pheophorbide b, pyropheophorbide a, and pheophytin, meliacine.	AKRAM et al., 2018; NEROME et al., 2018; PETRERA et al., 2009
Plectranthus amboinicus	Folhas	VSV; HSV-1; HIV-1	Não relatado.	Timol e carvacrol.	ARUMUGAM et al., 2016; CARTAXO et al., 2010; LUKHOBA et al., 2006
Punica granatum L.	Frutas e casca	HSV - 2; Influenza A	Inibe a replicação e bloqueia sua absorção pelas células.	Taninos, punicalagina, n-butanol e acetato de etila.	AKRAM et al., 2018; HAIDARI et al., 2009; MORADI et al., 2019; MORADI et al., 2020
Ruta graveolens	Partes aéreas	HRV	Inibição da acetilcolinesterase e da proteína de revestimento do HRV.	6,7,8-trimetoxicumarina e arborinina	ROLLINGER et al., 2009
Sambucus nigra	Flores e frutos	HIV, HSV-1; Influenza A e B	Inibe a replicação viral e estimula o sistema imunológico.	Polissacarídeos pépticos, compostos polifenólicos, flavonoides, kaempferol, quercetina.	AKRAM et al., 2018 KINOSHITA et al., 2012; KRAWITZ et al., 2011; ZAKAY-RONES et al., 1995; ZAKAY-RONES 2004
Zingiber officinale	Raízes	Rinovírus; HRSV; HSV-1; HSV-2; HCV; HIV-1; HCMV; Influenza A	Impede a ligação e internalização viral na célula, inibe a atividade protease e formação de placas induzidas por vírus e estimula o sistema imunológico.	sesquiterpenos e monoterpenos	CHANG et al., 2013; MUNDA et al., 2018; NHU et al., 2019; SOOKKONGWAREE et al., 2006

Fonte: Autores 2021.

## REFERÊNCIAS

- AHMED, S. F.; QUADEER, A. A.; MCKAY, M. R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. **Viruses**, 2020. v. 20, p. 254–269. DOI: 10.3390/v12030254
- AKRAM, M. *et al.* Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. **Phytother. Res.**, 2018. p. 1–12. DOI: 10.1002/ptr.6024
- ALBUQUERQUE, U. P. De *et al.* Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **J. Ethnopharmacol.**, 2007. v. 114, p. 325–354. DOI: 10.1016/j.jep.2007.08.017
- ALCHÉ, L. E. *et al.* An Antiviral Principle Present in a Purified Fraction from Melia Azedarach L. Leaf Aqueous Extract Restrains Herpes Simplex Virus Type 1 Propagation. **Phytother. Res.**, 2002. v. 16, p. 348–352. DOI: 10.1002/ptr.895
- ARUMUGAM, G.; SWAMY, M. K.; SINNIHAH, U. R. Plectranthus amboinicus (Lour.) Spreng: Botanical, Phytochemical, Pharmacological and Nutritional Significance. **Molecules**, 2016. v. 21, p. 369–395. DOI: 10.3390/molecules21040369
- CARTAXO, S. L.; SOUZA, M. M. De A.; ALBUQUERQUE, U. P. De. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, 2010. v. 131, p. 326–342. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.003
- CASTILLA, V. *et al.* In vitro anti-Junin virus activity of a peptide isolated from Melia azedarach L. leaves. **Int. J. Antimicrob. Agents**, 1998. v. 10, p. 67–75. DOI: 10.1016/s0924-8579(98)00011-9
- CHANG, J. S. *et al.* Fresh ginger (Zingiber officinale) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. **J. Ethnopharmacol.**, 2013. v. 145, n. 1, p. 146–151. DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.043
- DAS, B. *et al.* Isolation, Synthesis, and Bioactivity of Homoisoflavonoids from Caesalpinia pulcherrima. **Chem. Pharm. Bull.**, 2009. v. 57, n. 10, p. 1139–1141. DOI: 10.1248/cpb.57.1139
- DENYER, C. V.; JACKSON, P.; LOAKES, D. M. Isolation of antirhinoviral sesquiterpenes from ginger (Zingiber officinale). **J NAT PROD.**, 1994. v. 57, n. 5, p. 658–662. DOI: 10.1021/np50107a017
- FLORES-OCELOTL, M. R. *et al.* Taraxacum officinale and Urtica dioica extracts inhibit dengue virus serotype 2 replication in vitro. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 2018. v. 18, p. 95–105. DOI: 10.1186/s12906-018-2163-3
- H Aidari, M. *et al.* Phytomedicine Pomegranate (Punica granatum) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. **Phytomedicine**, 2009. v. 16, n. 12, p. 1127–1136. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.06.002
- HAWKINS, J. *et al.* Black Elderberry (Sambucus nigra) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. **COMPLEMENTHER MED**, 2019. v. 42, p. 361–365. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.12.004
- JAVADI, B.; SAHEBKAR, A.; EMAMI, S. A. Medicinal Plants for the Treatment of Asthma: A Traditional Persian Medicine Perspective. **Curr Pharm Des.**, 2017. v. 23, n. 11, p. 1623–1632. DOI: 10.2174/1381612822666161021143332

KINOSHITA, E. *et al.* Anti-Influenza Virus Effects of Elderberry Juice and Its Fractions. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 2012. v. 76, n. 9, p. 1633–1638. DOI: 10.1271/bbb.120112

KOCH, C *et al.* Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. **Phytomedicine**, 2008. v. 15, p. 71–78. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.09.003

KRAWITZ, C. *et al.* Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 2011. v. 11, p. 15–22. DOI: 10.1186/1472-6882-11-16

LAI, C.-C. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **Int. J. Antimicrob. Agents**, 2020. v. 55, n. 3, p. 105924–105934. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

LOPES, N. *et al.* Sulfated polysaccharide of *Caesalpinia ferrea* inhibits herpes simplex virus and poliovirus. **Int. J. Biol. Macromol.**, 2013. v. 60, p. 93–99. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.05.015

LUKHOB, C. W.; SIMMONDS, M. S. J.; PATON, A. J. *Plectranthus*: A review of ethnobotanical uses. **J. Ethnopharmacol.**, 2006. v. 103, p. 1–24. DOI: 10.1016/j.jep.2005.09.011

MANSOOR, K. A. *et al.* A Functional Food Mixture “Protector” Reinforces the Protective Immune Parameters against Viral Flu Infection in Mice. **Nutrients**, 2018. v. 10, p. 743–756. DOI: 10.3390/nu10060743

MARQUES, M. M. *et al.* Antiviral and Antioxidant Activities of Sulfated Galactomannans from Plants of Caatinga Biome. **Evid. Based Complementary Altern. Med.**, 2015. v. 2015, p. 1–8. DOI: 10.1155/2015/591214

MATSUSE, I. T. *et al.* A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes. **J. Ethnopharmacol.**, 1999. v. 64, p. 15–22. DOI: 10.1016/s0378-8741(98)00099-3

MORADI, M. *et al.* Anti-Influenza Virus Activity and Phenolic Content of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Peel Extract and Fractions. **Avicenna J Med Biotech**, 2019. v. 11, n. 4, p. 285–291.

MOHAMMAD-TAGHI, M. *et al.* Pomegranate peel extract inhibits internalization and replication of the influenza virus: An in vitro study. **Avicenna J Phytomed**, 2020. v. 10, n. 2, p. 143–151. DOI:10.22038/ajp.2019.13855

MOUSA, H. A. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. **Evid. Based Complementary Altern. Med.**, 2017. v. 22, n. 1, p. 166–174. DOI: 10.1177/2156587216641831

MUNDA, S. *et al.* Chemical Analysis and Therapeutic Uses of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) Essential Oil: A Review. **J ESSENT OIL BEAR PL.**, 2018. v. 21, n. 4, p. 994–1002. DOI:10.1080/0972060X.2018.1524794

NEROME, K. *et al.* Functional growth inhibition of influenza A and B viruses by liquid and powder components of leaves from the subtropical plant *Melia azedarach* L. **Arch Virol**, 2018. v. 163, n. 8, p. 2099–2109. DOI: 10.1007/s00705-018-3830-x

NHU, T. Q. *et al.* Fish and Shellfish Immunology Screening of immuno-modulatory potential of different herbal plant extracts using striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) leukocyte-

based in vitro tests. **FISH SHELLFISH IMMUN**, 2019. v. 93, p. 296–307. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.07.064

PETRERA, E.; COTO, C. E. Therapeutic Effect of Meliacine , An Antiviral Derived from *Melia azedarach* L., in Mice Genital Herpetic Infection. **Phytother. Res.**, 2009. v. 23, p. 1771–1777. DOI: 10.1002/ptr.2850

RASOOL, A. *et al.* Anti-avian influenza virus H9N2 activity of aqueous extracts of *Zingiber officinalis* (Ginger) and *Allium sativum* (Garlic) in chick embryos. **Pak. J. Pharm. Sci.**, 2017. v. 30, n. 4, p. 1341–1344.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Med Infect Dis.**, 2020. v. 13, p. 101623–101637. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623

ROLLINGER, J. M. *et al.* In silico Target Fishing for Rationalized Ligand Discovery Exemplified on Constituents of *Ruta graveolens*. **Planta Med.**, 2009. v. 75, n. 3, p. 195–204. DOI: 10.1055/s-0028-1088397

SCHNITZLER, Paul; KOCH, Christine; REICHLING, Jurgen. Susceptibility of Drug-Resistant Clinical Herpes Simplex Virus Type 1 Strains to Essential Oils of Ginger, Thyme, Hyssop, and Sandalwood. **ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER.**, 2007. v. 51, n. 5, p. 1859–1862. DOI: 10.1128/AAC.00426-06

SHARMA, D.; PAUL, Y. Preliminary and Pharmacological Profile of *Melia azedarach* L. : An Overview. **J. Appl. Pharm. Sci.**, 2013. v. 3, n. 12, p. 133–138. DOI:10.7324/JAPS.2013.31224

SHARMA, V.; RAJANI, G. P. Evaluation of *Caesalpinia pulcherrima* Linn . for anti-inflammatory and antiulcer activities. **Indian J. Pharmacol.**, 2011. v. 43, n. 2, p. 168–172. DOI: 10.4103/0253-7613.77354

SOOKKONGWAREE, K. *et al.* Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora*. **Pharmazie**, 2006. v. 61, n. 8, p. 717–721.

ZAKAY-RONES, Z. *et al.* Inhibition of Several Strains of Influenza Virus in Vitro and Reduction of Symptoms by an Elderberry Extract (*Sambucus nigra* L .) during an Outbreak of Influenza B Panama. **J Altern Complement Med**, 1995. v. 1, n. 4, p. 361–369. DOI: 10.1089/acm.1995.1.361

ZAKAY-RONES, Z. *et al.* Randomized Study of the Efficacy and Safety of Oral Elderberry Extract in the Treatment of Influenza A and B Virus Infections. **Int. J. Med. Res.**, 2004. v. 32, p. 132 – 140. DOI: 10.1177/147323000403200205

## **SOBRE OS ORGANIZADORES**

### **LÚCIO ROBERTO CANÇADO CASTELLANO**

**Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba – MG; Mestre e Doutor em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba – MG. Atua como Professor Efetivo do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico da Escola Técnica de Saúde da UFPB, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa – PB.**

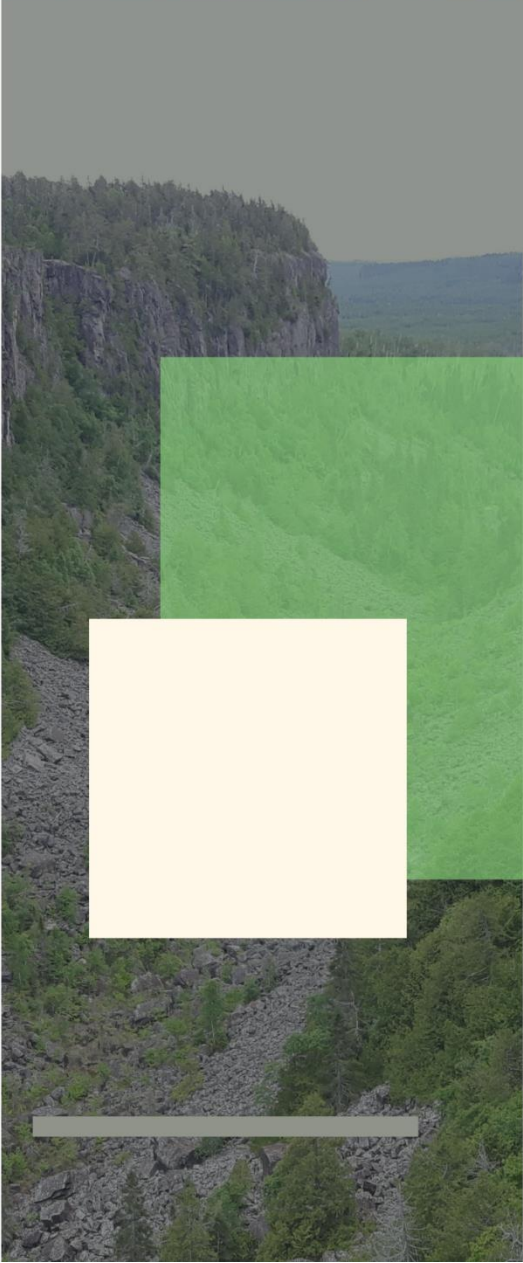
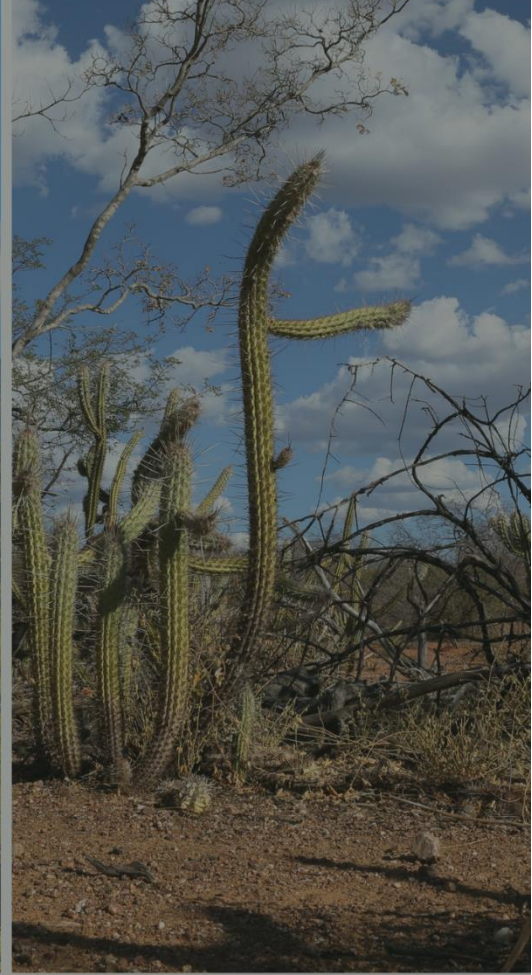
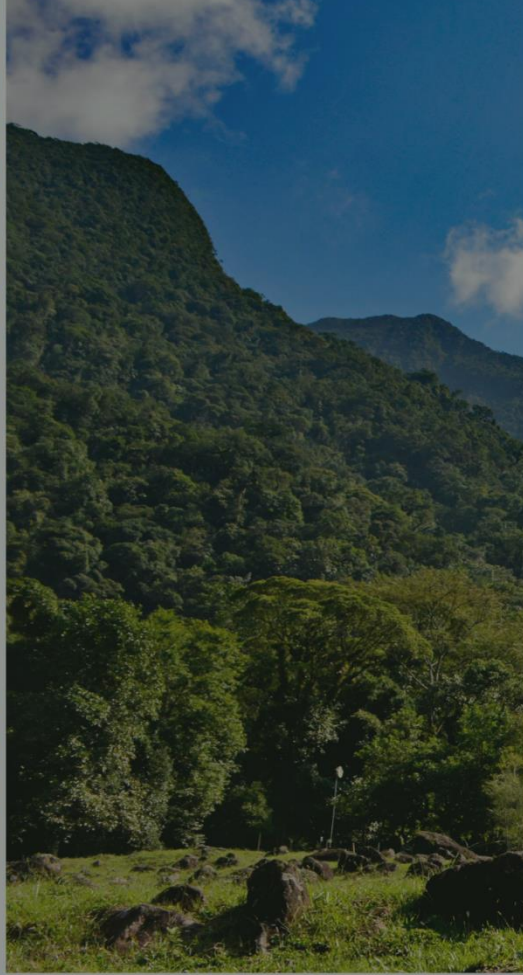
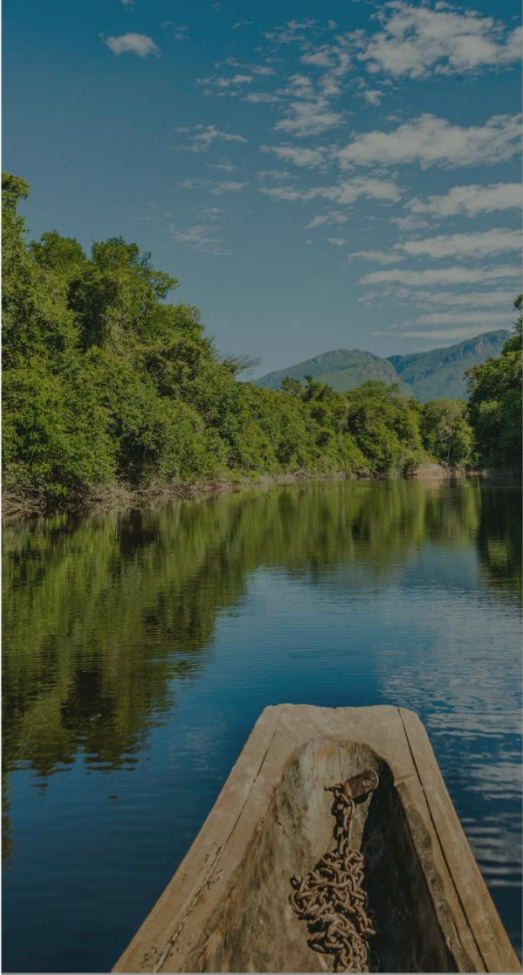
### **MARCOS VINÍCIUS DA SILVA**

**Bacharel em Biomedicina pela Universidade de Uberaba, Uberaba-MG; Mestre e Doutor em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba – MG. Atua como Professor Efetivo do Ensino Superior no Instituto de Ciências Biológicas e Naturais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba – MG.**

**CONTATOS:**

<https://creativeeventos.com.br/editoracreative/>





ISBN: 978-65-995536-1-5

**ORL**



9 786599 553615