

REATIVIDADE TERAPÊUTICA DE PRODUTOS NATURAIS NA SAÚDE HUMANA: UMA REVISÃO DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Data de submissão: 15/01/2024

Data de aceite: 01/03/2024

Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça

Rede Nordeste de biotecnologia (RENORBIO) – Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-0826-8277>

Isabelle Rodrigues de Souza Gama

Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0001-9570-2176>

Adrielly Suely S. Pereira

Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-9678-0974>

Marilene Brandão T. Fragoso

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-7504-0491>

Felipe Cabral da Silva

Rede Nordeste de biotecnologia (RENORBIO) – Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-7567-1787>

José Walber de Araújo Cerqueira da Silva

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0009-0009-8660-4422>

Alane Cabral Menezes de Oliveira

Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-7497-919X>

Jadriane de Almeida Xavier

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-2878-5589>

Marília Oliveira Fonseca Goulart

Rede Nordeste de biotecnologia (RENORBIO) – Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0001-9860-3667>

RESUMO: A disponibilidade de alimentos processados e ultra processados, aliados ao sedentarismo, têm contribuído na prevalência ascendente de doenças crônicas e metabólicas, um importante problema de saúde pública. Isto reforça a necessidade do retorno progressivo a um sistema alimentar sustentável, que além de oferecer benefícios à saúde humana, também possa ser capaz de atenuar impactos nocivos na área ambiental e social. A economia circular está inserida na sustentabilidade, que incentiva a reinserção de materiais no ciclo produtivo, como por exemplo, os resíduos sólidos descartados dos cultivos vegetais, como casca, folhas, flores e sementes. Recentemente, estudos têm constatado efeito biológico valioso advindo da utilização de resíduos sólidos, particularmente na terapêutica medicinal alternativa, aplicado à saúde humana. Esses efeitos terapêuticos têm sido relacionados à sua composição fitoquímica, também conhecida como compostos bioativos, entretanto, por ser considerado uma inovação terapêutica candidata à consentimento regulatório, exige a necessidade imprescindível da utilização de modelos animais para avaliar a segurança e eficácia desses produtos, antes de serem testados em seres humanos. Frente a isto, o objetivo do presente estudo foi de realizar uma ampla revisão da literatura, visando identificar a atividade terapêutica de produtos naturais na saúde humana, a partir de ensaios pré-clínicos. Foram identificados vinte e cinco tipos distintos de produtos naturais, destes, cerca de 15% na forma de óleo; 65% como extrato, e 20% sob a apresentação de um subproduto. Unanimemente, todos os produtos naturais foram avaliados a partir do modelo animal Zebrafish. Dentre as atividades investigadas, constatou-se avaliação de toxicidade (50%), cardiovasculares (4%), antioxidantes (20%), fertilidade (4%), anti-inflamatório (4%), radioprotetor (4%), anti-proliferativo (7%) e anti-melanogênico (7%). Diante desses achados, é possível corroborar os conhecimentos ancestrais dos produtos naturais e confirmar, em base molecular, sua atividade terapêutica, em modelos pré-clínicos que mimetizam condições patológicas. E de forma adicional, que o modelo Zebrafish é útil para o estudo fisiopatológico de doenças, e para avaliação da segurança dos produtos naturais, a partir de ensaio de toxicidade. Entretanto, reforçamos que o desenvolvimento de um fitoterápico, requer rigor e análises robustas, a partir de ensaios pré-clínicos, para que possam ser feitas conclusões assertivas, de forma a garantir a segurança e eficácia dos fitoterápicos.

PALAVRAS-CHAVE: Zebrafish; Fitoterapia, Resíduos Naturais

THERAPEUTIC REACTIVITY OF NATURAL PRODUCTS IN HUMAN HEALTH: A REVIEW OF PRECLINICAL STUDIES

ABSTRACT: The availability of processed and ultra-processed foods, combined with a sedentary lifestyle, has contributed to the rising prevalence of chronic and metabolic diseases, an important public health problem. This reinforces the need for a progressive return to a sustainable food system, which in addition to offering benefits to human health, can also be capable of mitigating harmful impacts in the environmental and social areas. The circular economy is part of sustainability, which encourages the reinsertion of materials into the production cycle, such as solid waste discarded from vegetable crops, such as bark, leaves, flowers and seeds. Recently, studies have found a valuable biological effect arising from the use of solid waste, particularly in alternative medicinal therapy, applied to human health. These therapeutic effects have been related to their phytochemical composition, also known as bioactive compounds, however, as it is considered a therapeutic innovation candidate for

regulatory consent, it requires the essential need to use animal models to evaluate the safety and efficacy of these products, before be tested on humans. In view of this, the objective of the present study was to carry out a broad review of the literature, aiming to identify the therapeutic activity of natural products on human health, based on pre-clinical trials. Twenty-five different types of natural products were identified, of which around 15% were in the form of oil; 65% as an extract, and 20% as a by-product. Unanimously, all natural products were evaluated from the Zebrafish animal model. Among the activities investigated, toxicity (50%), cardiovascular (4%), antioxidants (20%), fertility (4%), anti-inflammatory (4%), radioprotective (4%), anti-proliferative (7%) and anti-melanogenic (7%). Given these findings, it is possible to corroborate the ancestral knowledge of natural products and confirm, on a molecular basis, their therapeutic activity, in pre-clinical models that mimic pathological conditions. And additionally, the Zebrafish model is useful for the pathophysiological study of diseases, and for evaluating the safety of natural products, based on toxicity testing. However, we reinforce that the development of a herbal medicine requires rigor and robust analysis, based on pre-clinical trials, so that assertive conclusions can be made, in order to guarantee the safety and effectiveness of herbal medicines.

KEYWORDS: Zebrafish; Phytotherapy, Natural Waste

INTRODUÇÃO

O cenário sindêmico atual tem sido apontado como uma das consequências da transição epidemiológica e nutricional, caracterizada pela maior disponibilidade de alimentos processados e ultraprocessados, e aliados ao sedentarismo, tem impactado na prevalência ascendente de doenças crônicas e metabólicas, um problema de saúde pública de grande relevância (SWINBURN et al., 2019). Este contexto social incentiva e apoia o retorno às práticas alimentares saudáveis, mediante dietas que priorizam os alimentos naturais (mediterrânea, paleolítica, *Dietary Approach to Stop Hypertension* - DASH, vegetariana) (HALL et al., 2018; SWINBURN et al., 2019).

Essas propostas também priorizam os princípios da sustentabilidade, os quais satisfazem as necessidades alimentares de forma inclusiva, justa e respeitosa com o meio ambiente (WILLETT et al., 2019). Para tanto, atributos da economia circular são empregados, propondo-se a reinserir resíduos sólidos agroindustriais (casca, semente, sarcotesta, folha e caule) no ciclo produtivo, objetivando a redução do descarte inadequado no meio ambiente, e com isto, atenuando os impactos ambientais nocivos (WAINAINA et al., 2020; MANDPE et al., 2023).

Além de minimizar os desfechos adversos ao meio ambiente, estudos têm constatado efeitos biológicos valiosos advindos da utilização de resíduos sólidos, particularmente sobre a terapêutica humana (PRGOMET et al., 2017; CHANG et al., 2019; BUTNARIU et al., 2022). Este efeito terapêutico tem sido relacionado aos constituintes químicos bioativos presentes, isto é, metabólitos secundários biossintetizados nas plantas em resposta a agressores e/ou estressores (químico, físico ou biológico), como mecanismo de defesa (MANACH et al., 2004).

Para a obtenção dos compostos, métodos de extração adequados devem ser considerados, com a utilização de técnicas econômicas, rápidas, e que priorizam a sustentabilidade (maceração, infusão, extração por ultrassom, Soxhlet e/ou fluido supercrítico) (XAVIER et al., 2022; SANTOS et al., 2022; MATSUI et al., 2010; ISHIHATA et al., 2016). Algumas dessas técnicas de extração utilizam solventes, e apesar de suas metodologias adotarem a evaporação dos solventes, em sua etapa final, os extratos secos podem ainda possuir resquícios de solventes, ou ainda, apresentar dificuldade de solubilização e/ou administração. Nesse contexto, diferentes formulações podem melhorar a biodisponibilidade desses extratos, e garantir segurança, quanto à ausência de solventes (PEREZ-PALACIOS et al., 2022).

O passo a seguir remete à necessidade imprescindível da utilização de modelos animais (pré-clínicos), para avaliar a segurança e eficácia dos produtos naturais, antes de serem testados em seres humanos. Há um forte incentivo em se encontrar modelos animais que visem a substituição, refinamento ou redução (3R) do uso de animais em atividades de pesquisa. Dentre os modelos vigentes, o Zebrafish (*Danio rerio* ou paulistinha) além de atender aos critérios 3R, possui genes homólogos aos seres humanos em aproximadamente 70%, bem como 84% dos genes que causam doenças em humanos apresentam ortólogos em zebrafish (HOWE et al., 2013). Adicionalmente apresenta facilidade de manejo, baixo custo, alta fecundidade, embriões transparentes (o que otimiza a observação dos desfechos adversos em curto prazo), e um desenvolvimento relativamente rápido (LANTZ et al., 2015). Frente a isto, o objetivo do presente estudo foi de realizar uma revisão da literatura, visando identificar a atividade terapêutica de produtos naturais consolidados na saúde humana, a partir de ensaios pré-clínicos.

PRODUTOS NATURAIS

O estresse oxidativo e a inflamação exercem, indubitavelmente, um papel crucial na fisiopatogênese de inúmeras doenças, incluindo as crônicas e metabólicas. Diante disto, houve um interesse crescente por estratégias terapêuticas que possuíssem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, como os produtos naturais, fontes de compostos bioativos que se destacam por atuarem atenuando marcadores séricos do estresse oxidativo [espécies reativas de oxigênio (EROs); produtos finais de glicação avançada (AGEs); malonaldeído (MDA); 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG); entre outros), além de citocinas pró-inflamatórias [Interleucina-6 (IL-6) e -1b (IL-1b); fator de necrose tumoral alpha (TNF- α); proteína C reativa (PCR); haptoglobina], e adipocinas (leptina e resistina) (MANACH et al., 2004). Frente a isto, este tópico se concentrará em apresentar alguns dos produtos naturais que possuem atividades terapêuticas comprovadas, a partir de ensaios pré-clínicos.

Sterculia striata

A árvore *Sterculia striata*, tem sido reconhecida por seus exsudatos ricos em polissacarídeos, que apresentam alta viscosidade e propriedades gelificantes. A goma extraída da árvore *Sterculia striata* é caracterizada por um heteropolímero composto por cadeias parcialmente acetiladas com altas concentrações de ácido urônico, galactose, ramnose e xilose (SILVA et al., 2021; FREITAS et al., 2020). O caráter polianiônico deste polissacarídeo resulta da presença de grupos urônicos, que como no alginato, podem gelificar na presença de cátions multivalentes, como o cloreto de cálcio (FREITAS et al., 2020).

Além disto, outro importante subproduto advindo da *Sterculia striata* são suas nozes, utilizadas para consumo humano na forma seca ou torrada, consideradas fonte de proteínas, fibras, minerais, e ácidos graxos monoinsaturados (MUFA). Estudo do perfil químico das nozes, cascas e película de *Sterculia striata* identificou que os principais compostos fenólicos são os ácidos elágico, ferúlico, protocatecuico e metoxifenilacético, dos quais advém sua atividade antioxidante e anti-inflamatória na saúde humana (BRITTO, 2019). Além destes, é possível encontrar outros flavonóides, alcalóides, fitoesteróides e lupeol, que apresentam atividades potenciais biológicas na prevenção e tratamento de doenças (DEGÁSPARI, et al. 2014).

Momordica cochinchinensis

A *Momordica cochinchinensis*, natural do sudeste da Ásia, é uma trepadeira, descoberta há cerca de 200 anos, com cor laranja-avermelhada. Os carotenoides são os responsáveis por essa característica, que além de estética, detém atividades biológicas baseadas em licopeno e b-caroteno. Ademais, a partir da extração química de sua semente, é possível obter mais compostos, incluindo principalmente os ácidos graxos e saponinas (PLYDUANG, et al. 2022). Os carotenoides atuam principalmente no sistema de defesa como antioxidantes, nas funções do sistema cardiovascular, e juntamente com as saponinas, depuradores sanguíneos (KAISER, et al. 2010).

Isoflavonas da Soja

De origem ancestral, chinesa, atualmente é um dos grãos mais exportados por todo mundo, tendo sofrido diversos processos de melhoramento genético (PRIOLLI, et al, 2004). Ela é uma das leguminosas mais nutritivas, e que apresenta as maiores concentrações de fenóis, no reino vegetal. Além disso, a daidzeína e a genisteína são suas principais isoflavonas, que podem ser encontradas tanto na soja, como em seus derivados (PRIOLLI, et al, 2004). As isoflavonas da soja pertencem ao grupo dos esteróides, e apresentam efeitos antioxidantes (DETTENBORN, 2009).

A literatura indica também, que suas isoflavonas possuem efeitos similares ao estrógeno, com afinidade aos receptores de estrogênio, contudo mais estudos são necessários a fim de padronizar suas concentrações seguras e eficazes (ESTEVES, et al. 2001).

Moringa oleífera

A *Moringa oleífera* é uma planta nativa da Índia, e amplamente cultivada nas regiões tropicais e subtropicais no mundo. Contudo, seu cultivo é exponencial, visto que é uma espécie perene, e de fácil adaptação aos solos e ao clima. Ademais, diversas partes da *Moringa*, são utilizadas para potencializar a nutrição alimentar tanto dos seres humanos, quanto de animais (LISITA, et al. 2018).

Em países em desenvolvimento, a lectina solúvel é extraída a partir de sua semente, sendo utilizada como floculante, um coagulante natural para tratamento de água e efluentes, de forma a diminuir as concentrações de metais e toxicidade. Estudos apontam que, por sua capacidade de hemaglutinação, a lectina promove atividade larvicida e ovicida, com potencial efeito no combate de mosquitos vetores de doenças (LUZ, et al. 2015).

Cabaça Amarga (*M. charantia*)

A *Momordica charantia*, conhecida como Cabaça amarga, é predominantemente cultivada na Ásia. Amplamente utilizada na culinária asiática, considerada uma tradição milenar, apresentando diversos benefícios à saúde (KHAN, et al. 2019). Vale ressaltar que a *Momordica charantia* possui atividade antidiabética, esta atividade tem sido atribuída principalmente as suas sementes, devido a presença de ciclopentanediona, entretanto os mecanismos ainda são desconhecidos, mas acredita-se que este composto bioativo possua estrutura semelhantes à insulina humana (KHAN et al., 2019). Além de atividade antidiabética, outras têm sido atribuídas a *Momordica charantia*, como propriedades laxante, abortiva, antiparasitária, anti-ictéria, anti-infecciosa e anticancerígena (JIA, et al. 2017).

Pimenta-Do-Reino (*Piper nigrum*)

A pimenta-do-reino (*Piper nigrum*) é originária das regiões tropicais do sul da Índia. No século XV, durante a era das Grandes Navegações, o comércio dessa especiaria foi um fator-chave na expansão do império português e nas relações comerciais internacionais (ASHOKKUMAR, et al. 2021; BALIGA, et al. 2010).

Atualmente, a pimenta-do-reino é cultivada em diversas regiões tropicais ao redor do mundo. O clima tropical úmido é ideal para o seu cultivo, e países como o Brasil, a Índia e o Vietnã são proeminentes produtores; sua disseminação global destaca a importância econômica e cultural dessa especiaria (CARSONO, et al. 2022; SALEHI, et al. 2019).

A piperina é o principal composto bioativo encontrado na pimenta-do-reino, responsável por sua característica picante. Além disso, a pimenta contém outros compostos químicos como terpenos, flavonoides e alcaloides, que contribuem para suas propriedades sensoriais, e possivelmente, para suas propriedades biológicas. A piperina, em especial, tem despertado grande interesse devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e, até mesmo seus efeitos na absorção de nutrientes no organismo, aumentando sua biodisponibilidade (ZAHIN, et al. 2021; UPAGHYAY, et al. 2013).

A pimenta-do-reino possui efeitos positivos na digestão, estimulando a produção de enzimas digestivas. Além disso, estudos sugerem que a piperina pode desempenhar um papel na modulação de vias celulares associadas a processos como a apoptose, o que poderia ter implicações no tratamento de algumas condições de saúde. No entanto, é crucial realizar mais pesquisas para compreender os mecanismos de ação desses compostos (WANG, et al. 2022; BANG, et al. 2009).

Semente De Uva

As sementes de uva são amplamente distribuídas em regiões vinícolas, sendo cultivadas principalmente em áreas com climas temperados, como França, Espanha, Itália, Estados Unidos, Chile e Argentina (RIGACCI; STEFANI, 2014). A descoberta do potencial terapêutico das sementes de uva remonta a estudos pioneiros que exploraram os benefícios para a saúde, como a conduzida por Gouere et al. (1963), que destacou que as sementes de uva são ricas em compostos bioativos, tornando-se uma fonte intrigante para investigações mais aprofundadas.

Os estudos de Zhang et al. (2017) destacaram que a qualidade da semente de uva pode variar, enfatizando a região de origem como um fator influente na composição química de seus compostos bioativos. As proantocianidinas, por exemplo, foram identificadas como compostos bioativos predominantes, conferindo às sementes propriedades antioxidantes excepcionais. Além disso, a presença significativa de ácidos fenólicos, como o ácido gálico, contribui para as propriedades anti-inflamatórias (SALEHI et al. 2018; ZHANG et al. 2015).

Pesquisas subsequentes, como o estudo de Kaur et al. (2020), aprofundaram a compreensão das atividades biológicas das sementes de uva. A evidência acumulada sugere que essas sementes podem desempenhar um papel importante na promoção da saúde cardiovascular, via redução do estresse oxidativo, regulação da pressão arterial e melhoria da função vascular. Além disso, propriedades anticancerígenas têm sido associadas à presença de compostos específicos, como resveratrol, revelando potenciais benefícios na prevenção de certos tipos de câncer (TYAGI et al. 2005; CASTILLA et al. 2006).

Os possíveis mecanismos de ação dos compostos bioativos das sementes de uva têm sido objeto de intensa investigação. Estudos, como o realizado por Salehi et al. (2019), apontam para a capacidade das proantocianidinas em modular vias inflamatórias e antioxidantes, influenciando positivamente a expressão de genes relacionados à resposta celular. Além disso, a ativação de enzimas antioxidantes endógenas e a modulação de moléculas sinalizadoras pró-inflamatórias destacam-se como possíveis mecanismos subjacentes aos benefícios observados na saúde (MIRANDA et al, 2021).

Jatropha curcas

A *Jatropha curcas*, uma planta perene pertencente à família Euphorbiaceae, tem sido objeto de crescente interesse devido às propriedades de seus óleos fixos na produção de biodiesel. Estudos, como o realizado por Achten et al. (2008), foram fundamentais para destacar a viabilidade da *Jatropha curcas* como uma cultura de energia sustentável, impulsionando seu cultivo em várias regiões do mundo.

Pesquisas recentes, como as conduzidas por Divakara et al. (2020), têm identificado os principais compostos bioativos presentes na planta, incluindo alcalóides, flavonoides e terpenoides. Esses compostos têm despertado interesse devido às suas potenciais propriedades medicinais e industriais.

Estudos sobre as atividades biológicas da *Jatropha curcas* têm se concentrado em suas propriedades medicinais e fitoterápicas. Investigações, como o trabalho de Khan et al. (2016), têm evidenciado atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes em extratos da planta. A presença de compostos como a curcuma e a falacina tem sido associada a essas propriedades, indicando o potencial terapêutico da *Jatropha curcas* em aplicações farmacêuticas e cosméticas.

Os possíveis mecanismos de ação dos compostos bioativos da *Jatropha curcas* têm sido objeto de investigação para compreender os benefícios terapêuticos associados à planta. Estudos, como o conduzido por Bakar et al. (2018), sugerem que os alcalóides presentes na *Jatropha curcas* podem influenciar vias bioquímicas relacionadas à inflamação e à resposta imune. Além disso, a presença de flavonoides tem sido associada à capacidade antioxidante, fornecendo informação sobre os potenciais mecanismos de proteção celular proporcionados pela planta.

Maerua subcordata

M. subcordata é uma planta de interesse botânico e medicinal, pertence à família Capparaceae, tem sido tradicionalmente utilizada em várias comunidades devido às suas propriedades medicinais que foram descobertas por comunidades indígenas (HEINE; JAGER, 2014). Investigações iniciais, como aquelas conduzidas por Amenu (2014),

lançaram luz sobre a importância cultural e terapêutica dessa planta em regiões específicas, incentivando pesquisas científicas mais detalhadas sobre seus compostos bioativos e atividades biológicas.

M. subcordata é predominantemente encontrada em regiões tropicais e subtropicais da África, onde desempenha um papel significativo nas práticas medicinais tradicionais (SELETENG, et al. 2013). Estudos recentes, como os realizados por Nthia, Njagi e Ngugi (2021), identificaram diversos compostos bioativos na planta, incluindo alcaloides, flavonoides e terpenoides. Esses compostos são fundamentais para as propriedades medicinais da planta e têm sido objeto de investigações sobre seus potenciais benefícios à saúde humana, destacando-se suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. Estudos como o de Oladunmoye et al. (2016) evidenciam a capacidade da planta em inibir o crescimento de patógenos, sugerindo seu potencial como fonte de agentes antimicrobianos naturais. Estudos, como o conduzido por El-Tahir et al. (2006), propuseram que os alcaloides presentes na planta podem interferir em vias bioquímicas associadas à inflamação e à resposta imune.

***Triplaris gardneriana* Wedd**

A *Triplaris gardneriana* Wedd, também conhecida como “pau-formiga” uma espécie vegetal da família Polygonaceae, é uma árvore nativa da América Latina, especialmente encontrada em regiões como Brasil, Colômbia, Venezuela e México (MAGALHÃES, 2019). Estudos, como o realizado por Scalón et al. (2018), foram fundamentais para a compreensão da importância dessa espécie, destacando suas potenciais contribuições para a fitoterapia e pesquisa farmacológica.

Pesquisas, como as conduzidas por Oliveira et al. (2015), têm identificado os principais compostos bioativos presentes na planta. A espécie é conhecida por conter alcaloides, flavonoides e terpenoides em suas diferentes partes, destacando-se como fonte potencial de compostos com atividades farmacológicas diversas.

Estudos indicam que essas substâncias podem ter potencial farmacológico, destacando-se por sua atividade antioxidante e anti-inflamatória. Além disso, a presença de alcaloides sugere propriedades farmacológicas interessantes, com possível impacto em processos biológicos específicos (BARBOSA, 2014). Pesquisas, como as de Silva et al. (2017), destacam propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da planta.

Estudos indicam que a *Triplaris gardneriana* pode apresentar atividades biológicas significativas, incluindo propriedades antibacterianas e antioxidantes. Os possíveis mecanismos subjacentes podem estar envolvidos na interferência nos processos oxidativos celulares e a inibição do crescimento bacteriano (SILVA, 2014). Pesquisas, como as realizadas por Junior et al. (2016), sugerem que os alcaloides presentes na planta podem desempenhar um papel na modulação de vias inflamatórias e na inibição

de enzimas pró-inflamatórias. Além disso, os flavonoides têm sido associados à atividade antioxidante, fornecendo informações sobre os possíveis mecanismos de proteção celular proporcionados pela planta.

Quinoa Vermelha, Preta E Branca

Os primeiros relatos sobre a quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) indica que ela foi encontrada em sítios arqueológicos dos povos Incas nas regiões de Calama, Tarapacá e Arica no Chile (SANCHEZ et al., 2001). A quinoa era denominada de “mãe de todos os grãos” devido à sua importância não apenas nutricional, mas também por ser considerada sagrada e fundamental para a sobrevivência (GONZÁLEZ, et al., 2015). No século XVI, com a chegada dos conquistadores liderados por Francisco Pizarro, houve uma repressão da cultura inca, resultando na destruição dos campos de quinoa e na imposição do cultivo de trigo, desencadeando o declínio da produção de quinoa até o século XX (BAZILE, et al., 2015; ALANDIA et al., 2020).

Existe uma grande variedade de quinoa, como a vermelha, preta e branca, cada uma apresentando características únicas e partilhando da presença de fitoquímicos e compostos bioativos responsáveis pelas suas propriedades nutricionais e benefícios a saúde (VEGA-GÁLVEZ, et al., 2010). A quinoa branca possui uma suavidade no sabor e entra em contraste com a quinoa vermelha que possui elevados teores de compostos fenólicos atribuindo-lhe um sabor terroso e frutado. Já quinoa preta, rica em antocianinas, possui sabor intenso e textura crocante, com tempo de cocção inferior a outras variedades (TANWAR et al., 2019).

Esses tipos expressam composições nutricionais variadas, demonstrando que sofreram adaptações ambientais ao longo do tempo. As disparidades de coloração são decorrentes da presença de saponinas e fenóis na camada externa da semente (AHUMADA et al., 2016). Tais compostos bioativos, possuem propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética, anticancerígena e na proteção de doenças cardiovasculares o que a possibilitou a possuir um alto valor agregado na promoção de uma dieta saudável (GAWLIK-DZIKI 2013).

***Putranjiva roxburghii* Wall**

Putranjiva roxburghii Wall é uma árvore pertencente à família Euphorbiaceae, (BENI et al., 2021). Considerada uma espécie nativa da Índia e de outras regiões do sudeste asiático, pode crescer em ambientes tropicais e subtropicais em solos que possuem boa drenagem (NAIK et al., 2023). Recentemente, estudos identificaram propriedades medicinais e ornamentais, gerando um interesse crescente da comunidade científica (KUMAR et al., 2020; NAIK et al., 2023).

Dentre seus compostos bioativos, tem-se os flavonoides e terpenoides identificados como os principais constituintes por análise fitoquímica (KUMAR et al., 2020). Análises bioquímicas evidenciam que esses compostos possuem capacidade antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa (PANDA et al., 2021). Alguns mecanismos potenciais associados a essas atividades biológicas incluem a capacidade dos compostos em neutralizar radicais livres e modular vias inflamatórias, gerando influência em processos de proliferação celular (GUPTA et al., 2016).

Azeitona (*O. europaea*)

As azeitonas são frutos originários da região do Mediterrâneo, ou regiões que possuem baixa umidade, altas temperaturas e invernos suaves, como na Espanha, Itália, Portugal e Grécia, que atualmente lideram a produção mundial (BARREDO et al., 2018). A composição química e qualidade das azeitonas estão diretamente ligadas às condições climáticas específicas dessas regiões, resultando em características sensoriais distintas em cada produto derivado, como o azeite (BELTRÁN et al., 2016; AMBRA et al., 2017). É amplamente utilizada na nutrição contemporânea e na promoção da saúde (BACH-FAIG et al., 2011; GUCLU et al., 2021). Entre os compostos bioativos presentes na azeitona, os polifenóis, como oleuropeína, hidroxitirosol e tirosol, são reconhecidos por possuírem capacidade antioxidante e serem capazes de inibir enzimas pró-inflamatórias e a interação com receptores celulares envolvidos com o metabolismo lipídico (MOUSAVI, S. et al., 2021). A tendência dos estudos científicos visa esclarecer os complexos mecanismos moleculares envolvidos a esses efeitos e contribuir para uma compreensão mais profunda dos benefícios à saúde associados ao consumo de azeitonas (POLARI et al., 2021; SQUEO et al., 2021).

Aquilaria malaccensis

Aquilaria malaccensis, pertencente à família Thymelaeaceae, é uma árvore utilizada para a produção do óleo de ágar extraído de sua madeira (KHARNAIOR et al., 2021). Originária do sudeste da Ásia, incluindo Indonésia, Índia, Malásia e Tailândia, esta espécie é objeto de grande interesse científico devido à sua composição química (OLDFIELD et al., 1998; HASHIM et al., 2016).

Seus compostos bioativos principais revelam uma diversidade de sesquiterpenos, compostos fenólicos, resinosos e alcaloides (BATUBARA et al., 2021). Possuem atividade antioxidante, contribuindo para as atividades biológicas observadas na espécie. Alcaloides, embora em menor quantidade, são identificados (ADAM et al., 2017). Essa complexidade contribui para o aroma característico no óleo de ágar, um produto de alto valor na indústria de perfumes de luxo, por suas propriedades olfativas, mas também possui benefícios medicinais (GOGOI et al., 2023). Estudos indicam propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes (IZZANY et al., 2016).

Entretanto, há necessidade de mais estudos para esclarecer os mecanismos moleculares subjacentes a essas atividades. Alguns mecanismos propostos incluem a inibição de enzimas inflamatórias, a neutralização de radicais livres e a possível interferência nos processos metabólicos de alguns microorganismos patogênicos (IZZANY et al., 2016; GOGOI et al., 2023).

Tephrosia vogelii

Tephrosia vogelii está presente em países como Tanzânia, Quênia e Uganda (NYIRENDA et al., 2017). Pertencente à família Fabaceae, tem sido extensivamente estudada devido aos seus notáveis compostos bioativos, como rotenona, deguelina e toxina spiro, além disto, suas raízes são capazes de fixar nitrogênio atmosférico, contribuindo para a melhoria da fertilidade do solo (SAID et al., 2020).

Os compostos bioativos supraelencados expressam diversas atividades biológicas, incluindo propriedades inseticidas, antiparasitárias e citotóxicas contra células cancerígenas. Destacam-se as propriedades da rotenona, que atua como inibidora da cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, contribuindo para sua eficácia como inseticida ao influenciar a respiração celular de organismos-alvo (DZENDA et al., 2007; SAID et al., 2020). A deguelina apresenta propriedades antiparasitárias, inibindo o crescimento de parasitas responsáveis por várias doenças tropicais (JAGADEESHAN et al., 2018). Entretanto, vale ressaltar que os mecanismos subjacentes a essas atividades estão relacionados à interferência nos processos metabólicos essenciais, tornando *T. vogelii* uma fonte promissora de compostos para a promoção de agentes terapêuticos e inseticidas inovadores (DZENDA et al., 2007; JAGADEESHAN et al., 2018; SAID et al., 2020).

Anisomeles indica

A *A. lindica* (família Lamiaceae) é uma planta medicinal aromática localizada em regiões temperadas e tropicais em todo o mundo, principalmente em países do continente asiático como Índia, China, Taiwan, Tailândia, Indonésia, Filipinas, Vietnã e Austrália (Oceania) (BASAPPA et al., 2015).

A planta contém óleo essencial e compostos bioativos que lhe conferem valor terapêutico, o que inclui alcalóides, taninos, fenólicos, flavonóides, esteróides, terpenóides, entre outros (ANTI et al., 2019; BASAPPA et al., 2015; MANJUNATHA et al., 2023).

Os estudos demonstraram que a *A. indica* apresenta efeitos antiepiléticos antinociceptivos, ansiolíticos, sedativos (UDDIN et al., 2018), propriedades inseticidas (GUL et al., 2022), atividades antidepressivas, antidiarreicas e trombolíticas (NASRIN et al., 2022).

Kadsura coccinea

Kadsura coccinea pertence à família Schisandraceae de importância clínica e econômica. O seu cultivo se dá principalmente no sul da China, Tailândia e Coreia do Sul. Na medicina tradicional chinesa tem sido utilizada para o tratamento de artrite reumatoide e distúrbios gastroentéricos (YANG et al., 2020).

Os constituintes químicos predominantes identificados incluem ligninas, terpenoides (JIN et al., 2023; YANG et al., 2020), além de flavonoides e ácidos fenólicos (JEON et al., 2021). Na literatura são descritas propriedades medicinais incluindo propriedades fotoprotetoras e antimelanogênicas (JEON et al., 2021), antiproliferativa (TRAM et al., 2022), estrogênica (DONG et al., 2023) e antioxidante (LUO et al., 2022). No momento, a ênfase dos pesquisadores recai acerca de sua composição química, sendo o mecanismo de ação farmacológica raramente estudado (DONG et al., 2023; YANG et al., 2020).

Antirhea borbonica

A *A. borbonica* (família *Rubiaceae*) é uma planta medicinal endêmica de Madagascar, cuja sua localização principal ocorre em território Francês mais especificamente na ilha da Reunião (DELVEAUX et al., 2020). É uma espécie rica em polifenóis, sendo os principais polifenóis derivados do ácido cafeico (ácidos clorogênico e dicafeoilquínico), mas também foram identificados outros polifenóis minoritários como flavonoides (quercetina, kaempferol e derivados da quercetina) e ácido hidroxibenzóico (ácido gálico e ácido protocatecuico) (DELVEAUX et al., 2020; TAÏLÉ et al., 2022).

Em relação à sua atividade biológica, trata-se de uma planta que apresenta propriedades antioxidantes e antiglicantes (DELVEAUX et al., 2020; LE SAGE et al., 2017) e anti-inflamatórias (LE SAGE et al., 2017). *A. borbonica* exerceu um impacto significativo e terapêutico na contenção da progressão da fibrose tubulointersticial renal em um modelo de camundongo com obstrução ureteral unilateral no estudo conduzido por Veeren et al. (2021).

Extrato de visco (*Viscum album*)

O visco, *V. album* (Santalaceae, anteriormente Viscaceae ou Loranthaceae), um arbusto hemiparasita perene que ocorre na Europa, noroeste da África, sudoeste e Ásia central, vale ressaltar que este arbusto cresce em várias árvores e, dependendo do hospedeiro, distinguem-se as subespécies (BREMER et al., 2003). Sua composição fitoquímica possui predominantemente terpenóides, glicosídeos, fenóis e cumarinas (NAZARUK et al., 2016; PITERÀ et al., 2020).

Tradicionalmente na Europa, visco é utilizado como fitoterápico, principalmente para o tratamento de hipertensão, ansiedade, insônia, hemorragia interna ou aterosclerose.

Essas atividades terapêuticas têm sido relacionadas a presença de metabólitos, vale ressaltar que estes metabólitos podem ser oriundos do visco ou da árvore hospedeira. Por exemplo, a presença de certos alcalóides foi observada em visco que cresciam em determinadas árvores que sintetizam estes compostos (NAZARUK et al., 2016).

Além daquelas mencionadas anteriormente, o *V. album* também apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, devido não apenas aos seus compostos fitoquímicos, mas também pela presença de microproteínas (viscotoxinas e viscolectinas), que atuam como enzimas reguladas de sinais extracelulares, além de contribuir para a restauração ou manutenção da homeostase (JING, et al., 2020; NICOLETTI et al., 2023).

Arroz Riceberry

O arroz Riceberry é uma variedade cruzada entre Jao Hom Nin, o arroz roxo não glutinoso, e Khoa Dawk Mali, o arroz Tailandês Hom Mali (RSC, 2014). Seu conteúdo de compostos antioxidantes no extrato de farelo de Riceberry inclui vitamina E (tocotrienóis), antocianinas (cianidina-3-O-glicosídeo e peonidina-3-O-glicosídeo) e fitoesteróis (γ -orizanol, β -sitosterol e álcool triterpênico) (PEANPARKDEE & IWAMOTO, 2019; SUTTIARPORN et al., 2016).

No que diz respeito à atividade biológica, foi observada atividade anticancerígena em linhagens celulares de câncer humano, quando expostas ao farelo de Riceberry (LEARDKAMOLKARN et al., 2011). O óleo extraído de Riceberry exibiu efeito redutor tanto nos níveis de glicose sanguínea quanto nos lipídios, além de promover a redução do estresse oxidativo e da inflamação em ratos hiperglicêmicos induzidos por estreptozotocina (PRANGTHIP et al., 2013).

Curcuma longa

Popularmente conhecida como açafrão, a *Curcuma longa* L. é uma planta tuberosa, herbácea e perene, que apresenta folhas largas, flores amarelas e seu cultivo é favorecido em clima tropical, sendo seu crescimento e composição nutricional capazes de sofrer influência da região geográfica e do solo onde foi plantada (KOCAADAM, et al, 2017; PRASAD et al., 2014). Na culinária, é amplamente utilizada na região ocidental, com vistas à proporcionar cor e sabor às preparações (GUPTA 2013).

Srinivasan, em 1953, identificou por meio de cromatografia, a existência de curcumina e outros curcuminóides na composição do açafrão (PATIL et al., 2009; PRASAD et al., 2014; DEOGADE & GHATE, 2015), e a partir de então, diversos estudos foram conduzidos e novas atividades biológicas identificadas, como ação cardioprotetora (LI et al. 2023), antidiabética (HUSSAIN et al. 2022), antioxidante e antiinflamatória (DEHZAD et al. 2023), anti-câncer (KUMAR et al. 2022), e na doença inflamatória intestinal (ALVES et al.,2022; MARTINS et al., 2023).

Diversos compostos bioativos já foram identificados no açafrão. Entretanto, o composto identificado como sendo mais ativo é a curcumina (TEIXEIRA et al. 2022). Esta apresenta estrutura polifenólica e tem se mostrado capaz de modular efetivamente os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese de diversas doenças, via regulação de citocinas, enzimas, fatores de transcrição e crescimento, receptores, moléculas metastáticas e apoptóticas. Apresenta uma elevada capacidade de eliminação de radicais livres e regulação negativa de interleucinas pró-inflamatórias (KOCAADAM, et al, 2017; DEVASSY et al., 2015).

Batata

Originária da região dos Andes, a batata (*Solanum tuberosum*) se tornou ingrediente importante na culinária em todo o mundo. Caracterizada como um tubérculo, os diferentes tipos de batatas desempenham papel significativo na nutrição humana por conter nutrientes importantes em sua composição, como ácido ascórbico, potássio, fibras alimentares, amido resistente, menores quantidades de proteínas, e ainda compostos bioativos, capazes de promover efeitos benéficos à saúde. Apesar do interesse crescente acerca dos fitoquímicos presentes neste vegetal, poucos dados ainda estão disponíveis nesse âmbito, sugerindo a necessidade de mais estudos na área (AKYOL et al. 2016; MAHGOUB et al. 2015).

Considerando o grande consumo mundial de batatas, tanto do produto fresco quanto de seus subprodutos confeccionados pela indústria alimentícia, grandes quantidades de resíduos, especialmente de cascas, são geradas, o que respresenta um desafio no cuidado com o meio ambiente. Entretanto, vale ressaltar que cerca de 50% dos compostos fenólicos da batata estão localizados nas cascas e nos tecidos adjacentes. São eles ácidos fenólicos, flavonóides, carotenóides e ácido cafeico, sendo o teor de fenóis totais superior ao de outras frutas e vegetais, como cenoura e tomate (SUO et al. 2022; MAHGOUB et al. 2015). Enfatiza-se a importância do aproveitamento destes resíduos para produção de outros produtos alimentícios, de suplementos alimentares, ou ainda de nutracêuticos, visando a obtenção de produtos biotecnológicos, de baixo custo e eficazes do ponto de vista de prevenção e/ou tratamento de doenças (AKYOL et al. 2016; TIERNO et al. 2015; ALBISHI et al. 2013).

Essas propriedades vêm sendo amplamente estudadas bem como suas atividades antiinflamatórias (BASILICATA et al. 2019), antiproliferativas (SUN et al. 2019), e anticâncer (KATO et al. 2021).

De maneira geral, os antioxidantes presentes nas batatas são capazes de reduzir a liberação de espécies reativas de oxigênio, inclusive das mitocôndrias, além de promover melhor resposta antioxidante através de maior expressão das enzimas heme oxigenase-1 e superóxido dismutase, diretamente relacionadas à melhoria do estresse oxidativo. Ademais, as frações peptídicas destes compostos, podem favorecer a melhora da inflamação através da redução da expressão de fator de necrose tumoral alfa, ciclooxigenase-2, e ainda menor expressão da enzima óxido nítrico sintase (BASILICATA et al. 2019; AKYOL et al. 2016).

Vinho Tinto

A literatura mostra que um consumo moderado de vinho é capaz de promover efeito protetor contra doenças crônicas e coronarianas, mesmo contendo etanol em sua composição. Nesse contexto, na década de 1990 surgiu o “paradoxo francês”, quando cientistas do país começaram a observar discrepância entre as características da alimentação dos franceses, rica em gorduras saturadas, e os baixos índices de doenças cardiovasculares. Desde então, muitos estudos passaram a ser desenvolvidos com vistas a elucidar tal fato. Dentre as possíveis explicações, uma das mais aceitas é que o consumo moderado de vinho, e conseqüentemente, maior ingestão de compostos antioxidantes, contrabalançaria a elevada ingestão de gorduras (BIAGI et al. 2015; NDLOVU et al. 2019).

Os compostos fenólicos presentes nos vinhos e em seus extratos, são principalmente antocianinas, flavonóides e resveratrol, os quais possuem diversas atividades biológicas documentadas na literatura, tais como antioxidante (ĐORĐEVIĆ et al. 2023), antiinflamatória (FRAGOPOULOU et al. 2020), cardioprotetora (MUÑOZ-BERNAL et al. 2021), anti-envelhecimento (CRUCIANI et al. 2021), anti-câncer (DUAN et al. 2019), entre outras.

Os mecanismos através dos quais as atividades biológicas são desempenhadas envolvem os compostos fenólicos e seus subprodutos, os quais são capazes de combater a formação espécies reativas de oxigênio, através da ação sobre a síntese de enzimas antioxidantes, direta ou indiretamente, por estímulo aos fatores de transcrição Nrf2 e Nf-kb; como consequência do estímulo aos fatores de transcrição, promovem redução de citocinas inflamatórias, bem como estimulam aquelas com ação antiinflamatória; atuam na prevenção da oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL); inibição do fator ativador de plaquetas (PAF), que age como mediador trombótico e pró-aterogênico; modulação de enzimas envolvidas na produção de óxido nítrico, um importante agente vasodilatador. É importante mencionar que, apesar das concentrações dos compostos fenólicos serem razoáveis nos vinhos, os efeitos sinérgicos de tais compostos potencializam suas atividades bioativas (ZHU et al. 2023; MUÑOZ-BERNAL et al. 2021; FRAGOPOULOU et al. 2020).

Euphorbia ebracteolata Hayata

E. ebracteolata Hayata (EEH) é uma erva perene originária da região oriental, incluindo China, Japão e Coréia, sendo tradicionalmente utilizada na medicina chinesa para enfermidades distintas, como edemas, tosse, asma, entre outras. Em sua composição foram identificados diversos constituintes químicos com propriedades antioxidantes (WANG et al. 2018), principalmente terpenóides, acetofenonas e flavonóides, os quais desempenham ações contra processos inflamatórios (CHUN et al. 2023), e até câncer (YUAN et al. 2017). Entretanto, poucos estudos ainda estão disponíveis na literatura acerca deste produto natural (BAILY 2023; YANG et al. 2021).

Dentre as principais ações desempenhadas pela EEH, destaca-se sua ação antiinflamatória e antioxidante, que se dá através da supressão de NF- κ B, mediada pela redução na produção de óxido nítrico. Vale mencionar ainda que, em condições em que o estresse oxidativo é instalado, o óxido nítrico pode servir como substrato para a síntese de espécies reativas de oxigênio, impedindo a execução de sua função fisiológica, e que muitas vezes, onde há inflamação, há estresse oxidativo em uma via de mão dupla (CHUN et al. 2023).

Kunxian

Kunxian capsule é um medicamento chinês, que por sua vez, é composto por quatro plantas da região. Possui coloração marrom, sabor amargo e é amplamente utilizado com vistas a melhora da dor, inflamação e circulação sanguínea. Ademais, atua como regulador do sistema imunológico, sendo usado ainda no tratamento de doenças autoimunes (MA et al. 2023b; CHEN et al. 2022).

É sabido que o Kunxian contém inúmeros compostos bioativos, e a identificação destes permanece um desafio para a ciência. Além disso, mesmo sem a completa identificação, a ação sinérgica entre eles é capaz de promover as ações terapêuticas já descritas. Nesse contexto, diversos compostos de Kunxian já foram identificados, bem como associados a atividades biológicas importantes, como: antiinflamatório (TANG et al. 2020), anti-angiogênico (MA et al. 2023a), antioxidante (ZHANG et al. 2021), imunossupressor (LIN et al. 2021) e renoprotetor (ZHANG et al. 2022).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos estão relacionados às vias de sinalização cAMP, cGMP-PKG, e PI3K-AKT, além de PI3K/AKT/mTOR e PI3K/AKT-MAPK-VEGF, que estão diretamente relacionadas às atividades antiinflamatória, apoptótica e antiangiogênica, respectivamente (MA et al. 2023a; MA et al. 2023b).

ATIVIDADE BIOLÓGICA DE PRODUTOS NATURAIS EM ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS

A triagem de potenciais candidatos a terapias alternativas (utilizando produtos naturais) e/ou medicamentos, são realizadas desde os primórdios da pesquisa clínica, através de modelos experimentais, especialmente, de roedores (ratos e camundongos), entretanto, com o avanço da ciência, outros modelos animais foram testados, como o Zebrafish, ganhando popularidade nas últimas décadas como um modelo alternativo para a triagem de novos compostos, assim como, para o estudo de uma variedade de doenças crônicas e metabólicas (LANTZ et al., 2015).

Além de sua indiscutível utilidade em mimetizar processos patológicos e avaliar toxicidade e segurança farmacológica, seu crescente interesse científico tem sido atribuído principalmente à sua versatilidade em estudar diferentes ciclos da vida, desde o processo

embrionário até a fase adulta. Embriões desta espécie desenvolvem-se fora do organismo materno e são transparentes, o que permite aos pesquisadores o aprofundamento detalhado do desenvolvimento embrionário sem a necessidade de procedimentos invasivos, além disto, o Zebrafish pode produzir de 200 a 300 ovos fertilizados por semana e evolui para fase larval em até 72 horas pós fertilização (hpf). Vale ressaltar que os peixes adultos e os embriões dessa espécie possuem tamanho consideravelmente pequeno, carecem de um menor dispêndio financeiro e intervalo entre gerações, além da facilidade de manuseio, e ainda pode ser manipulado geneticamente, farmacologicamente e experimentalmente (HOWE et al., 2013).

Diante do potencial deste modelo, foi possível reunir ensaios pré-clínicos, que utilizasse o modelo experimental Zebrafish, de forma a investigar toxicidade, segurança e terapêutica de produtos naturais. Foram identificados vinte e cinco estudos, que se debruçaram na avaliação de diferentes tipos de produtos naturais, sob a forma de óleo (15%), extrato (65%) e subproduto formulado (20%), utilizados para avaliar a toxicidade (50%), e o potencial antioxidante e anti-inflamatório (24%), anticancerígeno (18%), cardioprotetor (4%), e na fertilidade (4%), como apresentado na **Tabela 1**. Vale ressaltar que estes produtos naturais identificados foram detalhados no tópico anterior.

Majoritariamente, pode-se observar que a principal utilização do modelo Zebrafish tem sido para avaliar toxicidade de novos compostos ou produtos naturais candidatos para aceitação regulatória (MOURA et al., 2019; SARASQUETE et al., 2018; SANTANA et al., 2017; KHAN et al., 2019; HALLARE et al., 2014; GEBRELIBANOS et al., 2019; ALMEIDA et al., 2020; VECIANA et al., 2014; SAID et al., 2020; XIA et al., 2020; VEEREN et al., 2020; TEIXEIRA et al., 2020; CHANDRAMOHAN et al., 2019). Testes de toxicidade remetem ao estudo da capacidade de uma substância em causar danos aos organismos vivos, geralmente associada a concentração e duração da exposição, que envolve uma cascata de eventos relacionados a mecanismos de interação com órgãos-alvo, projetando efeitos nocivos que se manifestam se o xenobiótico atingir concentrações suficientes para desencadear algum efeito tóxico (MOURA et al., 2019; CHANDRAMOHAN et al., 2019; VEEREN et al., 2020).

Os testes de toxicidade podem ser divididos em efeitos agudos e crônicos. Geralmente, os testes de toxicidade aguda são utilizados para determinar a concentração letal média (CL50) de uma substância, isto é, a concentração que causa mortalidade em 50% dos organismos vivos. Em Zebrafish esse teste é validado pela Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), o qual recomenda que ainda em fase embrionária, aproximadamente até três hpf, os embriões fertilizados sejam expostos ao produto testado durante um período de 96 horas, devendo-se incluir cinco concentrações crescentes do produto e um controle, e a cada 24 horas, registrar quatro observações apicais (indicadores de letalidade): (i) coagulação de ovos fertilizados, (ii) falta de formação de somitos, (iii) falta de descolamento do botão caudal do saco vitelino, e (iv) falta de

batimentos cardíacos (OECD, 2013). Após 96 horas de exposição, a toxicidade aguda é determinada com base nos resultados positivos de qualquer uma das quatro observações apicais registradas e então, a CL50 deve ser calculada (OECD, 2013).

Vale ressaltar que se o objetivo do estudo for determinar a toxicidade, a determinação da CL50 pode ser suficiente, entretanto, se o objetivo do ensaio for para fins terapêuticos, após a definição da CL50, deverá identificar as concentrações subletais. Para as concentrações subletais, consideramos o preconizado para ensaios pré-clínicos com aplicações terapêuticas, que estabelece o estudo de estimativas que incluem a dose “sem efeito” – a dose máxima em que não se observa um efeito tóxico específico; a dose letal mínima – menor dose observada que mata qualquer animal e a dose letal mediana – a dose que mata cerca de 50% dos animais. Essas doses são utilizadas para calcular a dose inicial a ser administrada experimentalmente a seres humanos, tomada geralmente de um centésimo a um décimo da dose sem efeito em animais (BERKOWITZ, 2006).

Além da toxicidade, os potenciais efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios foram as atividades mais investigadas dos produtos naturais em Zebrafish (PATEL et al., 2020; CERBARO et al., 2020; PIÑUEL et al., 2019; EISSA et al., 2021; LEE et al., 2017; VALLVERDÚ-QUERALT et al., 2015). Como elencado anteriormente o estresse oxidativo e a inflamação participam da fisiopatogênese de inúmeras doenças, paralelamente a isto, sabe-se que cerca de 70% dos genes humanos são encontrados no Zebrafish, fato que otimiza a mimetização de doenças e de processos que precedem doenças, como a inflamação e o estresse oxidativo. Diante disto, a avaliação de biomoléculas envolvidas no estresse oxidativo [EROS; AGES; MDA; 8-OHdG; NF-KB; além de enzimas antioxidantes - superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST)] e na inflamação (IL-6; IL-1b), possuem valor quando investigadas em Zebrafish (EISSA et al., 2021).

A geração de EROs (incluindo peróxidos, superóxidos e radicais de oxigênio) - em excesso aos mecanismos de mitigação (enzimas antioxidantes), resulta em disfunção celular e desencadeia morte celular regulada em circunstâncias extremas (MENDONÇA et al., 2022). Células de tecidos metabolicamente ativos estão predispostas a altos níveis de produção de EROs e, portanto, doenças metabólicas, frequentemente associadas ao estresse oxidativo e inflamação (KULKARNI et al., 2018). Esta disfunção pode ser causada em parte pela geração excessiva de EROs, que provavelmente resulta dos baixos níveis endógenos de enzimas antioxidantes nas células β , um modelo robusto para interrogar a patogênese da doença metabólica e a eficácia da terapêutica experimental em Zebrafish. A disponibilidade de um modelo de vertebrado para estudar fatores que regulam a dinâmica das EROs na ilhota *in situ* aceleraria a descoberta e o teste de novas terapêuticas para uma variedade de processos patológicos (KULKARNI et al., 2018).

Também foi possível identificar as propriedades anticancerígenas dos produtos naturais nesse modelo animal (PATEL et al., 2020; BICH-LOAN et al., 2021; RIM et al.,

2019; RODBOON et al., 2020; DONG et al., 2021; MA et al., 2023). Esta vertente tem sido considerada de extremamente importância, considerando o panorama atual da população mundial, sendo os diversos tipos de cânceres impactando progressivamente a prevalência de mortalidade, como um crítico problema de saúde pública. O estudo a partir de modelos animais é de grande valia, seja para testar terapias e/ou sensibilizadores. Vários modelos para o estudo de cânceres foram estabelecidos em Zebrafish, independente do ciclo de vida (adultos, juvenis e embriões), o que fornece uma oportunidade única para o monitoramento da proliferação, angiogênese, metástase de células cancerosas e resposta a drogas em tempo real (MA et al., 2023). O método de xenotransplantar células cancerígenas de mamíferos para Zebrafish, ou em utilizar o Zebrafish como “avatars”, possibilita a experimentação de tratamentos inovadores e personalizados, permitindo a triagem de diferentes tipos de drogas/fitoterápicos (PATEL et al., 2020; RODBOON et al., 2020). A transparência ótica do Zebrafish e a disponibilidade de linhagens fluorescentes, proporcionam oportunidades para a compreensão do reconhecimento do início do tumor, localização e estimativa do volume, assim como, de mecanismos para a identificação de novas terapias, vale ressaltar que isto não pode ser obtido por nenhum outro modelo animal.

Da mesma forma para os efeitos cardioprotetores (DU et al., 2021), uma vez que já existe uma validação de modelo Zebrafish para o estudo de doenças cardiovasculares, a partir de defeitos congênitos cardíacos até arritmias e cardiomiopatias (ASNANI; PETERSON, 2014). Dentre os modelos validados, tem-se aquele que utiliza amiloide, uma substância proteica anormal, produzida por células da medula óssea, que se acumula em diversos órgãos, incluindo o coração, causando danos ao músculo cardíaco. Zebrafish tratados com amiloide de cadeia leve desenvolveram disfunção cardíaca e apoptose das células, contribuindo com a mortalidade precoce a partir do segundo dia após o tratamento (MISHRA et al., 2013). O acúmulo de amilose pode desencadear uma doença rara, conhecida como amiloidose cardíaca, que é caracterizada pela presença de pressão arterial sistólica (PAS) baixa, coincidindo com a disfunção contrátil, da mesma forma que em humanos. Danos no coração de Zebrafish geralmente estimulam a expressão da via de sinalização Notch (via que atua no desenvolvimento embrionário, coordenando a diversificação celular – atuando no coração durante o desenvolvimento), especificamente no endocárdio e epicárdio, de forma a inibir a via Notch (ZHAO et al., 2014).

Sendo uma das principais vantagens do modelo Zebrafish os fatores relacionados à fertilidade, também foi possível observar esta avaliação diante da terapêutica com o óleo da semente de *Putranjiva roxburghii* Wall (BALKRISHNA et al., 2021). O modelo experimental com embriões de zebrafish tem sido apontado como uma excelente alternativa para estudar o desenvolvimento, primeiramente pela fertilização ocorrer externamente ao útero, além disto, durante todo processo de embriogênese pode-se observar a morfologia do embrião e larva, uma vez que o córion é transparente, facilitando sua visualização; e também pela alta reprodutividade (200 – 300 ovos fertilizados/semana) (HECKLER et al., 2017; SINGH et al., 2019).

Por fim, ressaltamos que toda experimentação animal carece de ética, e para isto, todo delineamento animal, incluindo Zebrafish, precede de forma obrigatória a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da utilização animal, com isto, o princípio dos 3R tornou-se referência, recomendando a substituição de vertebrados por animais com menor potencial de percepção da dor, técnicas *in vitro* ou métodos computacionais (*in silico*); redução do número de animais por experimento; e refinação, de forma a utilizar técnicas que minimizem dor e sofrimento dos animais (HOWE et al., 2013; LANTZ et al., 2015).

Fonte	Modelo animal (n)	Grupos experimentais	IC50	Utilização	Principais resultados
Moura et al., 2019	Embriões de Zebrafish (5 embriões /tratamento)	I: óleo da semente da <i>Sterculia striata</i> (400 – 3,45 mg/kg) C(-): Meio de embrião CS: DMSO (0,05%)	I: 100 mg/kg	Toxicidade	Maiores concentrações do óleo da semente da <i>Sterculia striata</i> (400 e 200 mg/kg) apresenta alta taxa de mortalidade. Não foram relatadas malformações em nenhuma das concentrações
Du et al., 2021	Embriões de Zebrafish (10 embriões/ tratamento)	I: extrato da semente de <i>Cochinchina momordica</i> (39,4 – 1,5 ng/peixe) CS: DMSO (0,1%)	-	Cardiotoxicidade	Foram observadas malformações na região cardíaca como edema pericardico, além de ↓ frequência cardíaca ($\geq 39,4$ ng/peixe), apoptose cardíaca ($\geq 1,5$ ng/peixe) e ↓ gradual do fluxo sanguíneo de forma dose-dependente, com diferença significativa em comparação ao grupo controle.
Sarasquete et al., 2018	Larvas-embriões de Zebrafish (25 embriões/ tratamento)	I: isoflavonas de soja (genisteína, daidzeína) (20 – 1,25 mg/L) C(-): água destilada CS: etanol (20-5 mM)	I: daidzeína (65 mg/L); genisteína (4,41 mg/L)	Toxicidade	Foi observada ↓ significativa de eclosão a partir de 20 mg/L da daidzeína e 10 mg/L de genisteína. A genisteína é mais tóxica que a daidzeína. Houve ↑ significativo em alterações no desenvolvimento após 48 horas, como saco vitelino e edemas cardíacos, anormalidades de pigmentação, cabeça reduzida e deformada e atraso no desenvolvimento.
Santana et al., 2017	Embriões e larvas de Zebrafish (20 embriões/ tratamento)	I: lectina solúvel das sementes de <i>Moringa oleífera</i> (0,2 – 0,025 mg/mL ⁻¹) C(-): NaCl 0,15 M CS: água destilada (10g/100mL)	I: 0,049 – 0,190 mg/mL ⁻¹	Toxicidade	A lectina solúvel de sementes de <i>Moringa oleífera</i> induziu endpoints letais em embriões (0,190; 0,133 e 0,049 mmg/mL ⁻¹) após exposições de 48, 72 e 96 horas, respectivamente. Nenhuma letalidade foi observada após 24 horas de exposição em qualquer das concentrações.
Khan et al., 2019	Embriões de Zebrafish (n)	I: extrato de frutas e sementes de <i>Momordica charantia</i> (400 – 1 µg/mL) CS: metanol (0,5%)	I: extrato da semente (50 µg/mL)	Toxicidade	O extrato da semente foi mais tóxico (50 µg/mL), do que o extrato bruto do fruto que foi considerado inofensivo, sem mortalidade significativa (400 µg/mL).
Patel et al., 2020	Embriões de Zebrafish (24 embriões/ tratamento)	I: extrato em pó da cobertura de sementes (CS) e núcleos de sementes (SP) da <i>Piper nigrum</i> (500 – 5 µg/mL) CS: água de peixe	I: CS (30,4µg/mL); SP (35,6µg/mL)	Antioxidante e antiapoptótico	Os embriões tratados com o extrato CS apresentaram ↑ taxa de mortalidade na mesma concentração em comparação com o extrato SP. Os embriões não conseguiram eclodir com exposição de 40µg/ML, além de apresentarem alterações morfológicas significativas como gema inchada, desenvolvimento anormal da notocorda e edema cardíaco em concentrações maiores de SP e CS.
Cerbaro et al., 2020	Embriões de Zebrafish (30-36 embriões/ tratamento)	I: Extrato de proantocianidinas de semente de uva (GSPE) (200 – 1 µg/mL) CS: meio embrionário	-	Antioxidante	Concentrações de GSPE com 1 µg/mL não alterou a sobrevivência, porém todas as outras ↓ substancialmente a sobrevivência dos embriões e taxas de eclosão, de forma dependente da concentração. Os tratamentos GSPE não alteraram outros parâmetros como malformações ou deformidades. Todos os embriões do controle sobreviveram até o final do experimento.

Hallare et al., 2014	Embrões de Zebrafish (20 embrões/tratamento)	I: Torta das sementes de <i>Jatropha curcas</i> (2,15 – 1,0 g/L) C(-): água reconstituída C(+): 3,4-dicloroanilina CS: água reconstituída	I: Torta de sementes de <i>Jatropha curcas</i> (1,61 g/L)	Embriotoxicidade	Embrões expostos a 2,15 g/L exibiu toxicidade total, observou-se coagulação embrionária ↑ frequente de acordo com o ↑ dose, além disso, foram observados desfechos subletais (saco vitelino e edema pericárdico) em embrões de peixe-zebra expostos a concentrações mais 1.
Gebrelibanos et al., 2019	Embrões de Zebrafish (24 embrões/tratamento)	I: extratos metanólicos de <i>M. subcordata</i> (fruta, folha, raiz, semente) (1500-150 mgDW/L) C(+): 3,4-dicloroanilina (4,0 mg/L) C(-): água de ovo CS: DMSO (0,25%)	I: extratos metanólicos de <i>M. subcordata</i> (fruta, folha, raiz, semente) (1500-750 mgDW/L)	Embriotoxicidade	O extrato da fruta (1500mgDW/L) e o extrato de folhas (750-1500 mgDW/L) induziram efeitos significativos em comparação ao CS ou C(-). O C(+) induziu letalidade de 98±1,67%. Foram observadas malformação do coração em embrões expostos a todos os extratos de teste.
Almeida et al., 2020	Larvas-Embrões de Zebrafish (20 embrões/tratamento)	I: Extrato etanólico da semente de <i>Triplaris gardneriana Wedd</i> (12,5 – 0,7 mg/L) C(-): E3 CS: E3	I: 7,41 mg/L	Toxicidade	Na concentração de 12,5 mg/L causou mortalidade total de embrões (100%), que diminuiu de acordo com a redução da concentração. Foram observadas coluna curvada, coagulação embrionária e falta de batimentos cardíacos.
Piñuel et al., 2019	Embrões de Zebrafish (4 embrões/tratamento)	I: Isolados proteicos de quinoa (QPI) (2,0 mg/mL) C: 25 mM de 2-metilpropionamida-dicloridrato (AAPH) CS: 0,1% de DMSO	-	Antioxidante	Os embrões tratados com AAPH demonstraram ↑ produção de EROS, enquanto o grupo tratado com QPI foi capaz de ↓ a intensidade da produção.
Balkrishna et al., 2021	Zebrafish adultos (24 peixes-adultos/tratamento)	I: Extrato do óleo das semente de <i>Putranjiva roxburghii Wall</i> (100 – 0,2 µg/kg) CS: clorofórmio (5 mL)	-	Fertilidade	O tratamento com o extrato do óleo de <i>P. roxburghii</i> mostrou ↑ dependente da dose, onde dosagens de 5-100 µg/kg/dia apresentaram recuperação completa no comprometimento da fertilidade de peixes-machos. Em peixes-fêmeas, o tratamento com <i>P. roxburghii</i> mostrou ↑ gradual e dose-dependente mesmo com a 0,2 µg/kg/dia, na porcentagem de ovos saudáveis.
Veciana et al., 2014	Embrões de Zebrafish (96 embrões/tratamento)	I: Extrato do caroço de azeitona (100 – 0 mg/L) CS: DMSO (0,1%)	I: ≥100 mg/L	Toxicidade	Não foi observada mortalidade em nenhuma das concentrações, assim como efeitos tóxicos ou teratogênicos. O extrato foi considerado altamente biosseguro.
Eissa et al., 2021	Embrões de Zebrafish (12 embrões/tratamento)	I: Nanocápsulas do extrato etanólico de folhas de <i>Aquilaria malacensis</i> (800 – 6,25µg/ml) CS: DMSO (0,1%)	I: 207,0 µg/ml	Toxicidade e anti-inflamatório	Tanto o grupo controle como o extrato em concentrações ≤12,5 µg/ml demonstraram 100% de viabilidade nos embrões, porém a taxa de sobrevivência ↓ significativamente em concentrações ≥200 µg/ml. Houve ↓ significativa na taxa de eclosão (≥100µg/ml), ↓ na frequência cardíaca (≥200µg/ml), além de malformações como curvatura na coluna vertebral, escoliose e edema pericárdico.

Said et al., 2020	Embrões de Zebrafish (15-20 embrões/tratamento)	I: extrato bruto de <i>Tephrosia vogelii</i> (500 – 5 nM) CS: Meio embrionário (60 µg/mL sais marinhos)	I: 5 nM	Toxicidade	A concentração de 5nM do extrato de <i>T. vogelii</i> causou efeitos adversos à saúde de 35% dos embrões, após 48h, enquanto concentrações ≥50nM em comparação ao controle causaram atraso no desenvolvimento após 24h, seguido de 100% de morte após 48h.
Bich-Loan et al., 2021	Larvas-embrões de Zebrafish (25 embrões/tratamento)	I: Extrato etanólico bruto de <i>Anisomeles indica</i> (Al-EtE) (400-0 mg/L)	I: 75 mg/L	Toxicidade e anti-proliferativo	O tratamento com Al-EtE teve efeito negativo, de forma dose-dependente, observa-se que em doses ≥100 mg/L ocorre ↑ acentuado na morte de larvas e embrões, além de malformações no desenvolvimento, com defeitos hemovasculares e edema do coração e no saco vitelino. Em concentrações ≥150mg/L ocorre a morte precoce de todos os embrões.
Xia et al., 2020	Larvas-embrões de Zebrafish (10 embrões/tratamento)	I: Extrato hidroetanol (KCH) (70 - 0 µg/ml) e extrato aquoso (KCW) de <i>Kadsura coccinea</i> (2500 - 1300 µg/ml) CS: DMSO (0,5%)	I: KCH (45 µg/mL); KCW (2011 µg/mL)	Toxicidade	Foram observados inibição no movimento espontâneo, na taxa de eclosão e no comprimento do corpo e área dos olhos após o tratamento com KCH (≥7,5 µg/mL).
Veeran et al., 2020	Larvas e embrões de Zebrafish (40 embrões/tratamento)	I: Extrato aquoso (EaqB) (40 – 2,3 g/L) e acetônico (EacA) (16,9 – 1,3 g/L) de <i>Artirhea borbonica</i> C(+): ácido ascórbico CS: E3	EaqB (20,3 – 17,6 g/L) EacA (5,6 – 5 g/L)	Toxicidade	Tanto em embrões como em larvas, o EacA exibe efeito tóxico ↑ (5,6 g/L) em comparação ao EaqB (20,3 g/L). Observou-se que concentrações não letais de 2,3 – 7,2 g/L (EacA – EaqB) podem ocasionar malformações morfológicas, como curvatura da coluna vertebral, edema pericárdico e atraso no desenvolvimento.
Rim et al., 2019	Larvas de Zebrafish (100 embrões/tratamento)	I: Extrato de visco (<i>Abnoba Viscum</i>) (0,2 mg/mL) CS: meio embrionário	I: 0,5 mg/mL	Radioprotetor	Foi observada ↓ de malformações como curvatura axial, edema pericárdico e edema do saco vitelino, com o tratamento utilizando <i>Abnoba viscum</i> comparado ao grupo controle.
Rodboon et al., 2020	Embrões de Zebrafish (100 embrões/tratamento)	I: Extrato etanólico de arroz Riceberry modificado (MRB) (40-10mg/mL) C(+): feniltioureia (0,1 mM)	-	Anti-melanogênese; Toxicidade	O MRB com concentrações de 10-30 mg/mL não mostrou toxicidade nos embrões. Não foram observadas alterações no saco vitelino, na medula espinhal, no músculo esquelético e no pericárdio.
Teixeira et al., 2020	Embrões de Zebrafish (40 embrões/tratamento)	I: Nanopartículas de Curcuma longa (CL) – Policaprolactona (10 – 1,5 µg /mL) CS: acetona (4mL)	-	Toxicidade e antioxidante	Observou-se que 5 µg /mL de CL não induziu atraso no desenvolvimento embrionário e nem afetou estruturas como gema, olho e pupila. Além disso, o ↑ da concentração ↓ a mortalidade.
Chandramohan et al., 2019	Embrões de Zebrafish (10 embrões/tratamento)	I: Nanopartículas ocas de selênio do extrato de batata (50 – 10 µg /mL)	-	Toxicidade	A mortalidade foi observada em concentrações ↑ a 30 µg /mL. Foram observadas várias anomalias como atraso na eclosão de embrões, edema ocular, edema no saco vitelino e mal formação na cauda.

Vallverdú-Queralt et al., 2015	Embriões de Zebrafish (60 embriões/tratamento)	I: Extrato de vinho tinto CS: tampão Danieau	-	Identificação de compostos fenólicos	O teor de polifenol total na amostra foi de 2180 ±145mg GAE/L. Foram identificados 43 compostos. Polifenóis como os ácidos fenólicos e hidroxicínâmico, proantocianidinas e antocianinas foram detectados nos embriões.
Dong et al., 2021	Embriões de Zebrafish (10 embriões/tratamento)	I: Extrato etanólico de Euphorbia ebracteolata Hayata (EEH) (50 µg /mL) II: 2,4-di-hidroxi-6-metilbenzoidona (ECB) (20 µg /mL) III: Vatalanib (PTK) (1 µM /mL)	-	Antitumoral	O ECB é um composto ativo do EEH, que apresentou ↑ efeito inibitório na angiogênese tumoral em xenoinxertos após 48h. O ECB inibiu o número e o comprimento das veias subintestinais, assim como o crescimento anormal do melanoma nos embriões.
Ma et al., 2023	Danio rerio	I: Extrato metanólico da cápsula de Kunxian (KX) (21 – 3 µg/mL)		Antiangiogênica	O extrato de Kunxian suprimiu as expressões de PI3K e AKT, inibindo assim os níveis de mRNA de ERKs e MAPK. Além disso, a cascata de sinalização downstream afetou a expressão de VEGF e seus receptores (VEGFR e VEGFR-2). O FGF-2, um forte fator angiogênico, também foi regulado negativamente pelo extrato de Kunxian, evidenciando potencial promissor para o tratamento da Artrite reumatóide.
Lee et al., 2017	Embriões de Zebrafish (15 embriões/tratamento)	I: Extrato de água de amêijoas enriquecido em taurina (50 – 12,5 µg/mL) CS: solução AAPH (15mM)	-	Antioxidante	Observou-se que a amostra ↓ significativamente a produção de espécies reativas de oxigênio, a peroxidação lipídica e a morte celular no modelo de peixe-zebra

I: Intervenção; C(-): Controle negativo; CS: controle do solvente; AAPH: cloridrato de amidinopropano;

Quadro 1. Síntese qualitativa da utilização de Extratos e óleos de produtos naturais em embriões de zebrafish

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desses achados, é possível corroborar os conhecimentos ancestrais dos produtos naturais e confirmar, em base molecular, sua atividade terapêutica, em modelos pré-clínicos que mimetizam condições patológicas. E de forma adicional, que o modelo Zebrafish é útil para o estudo fisiopatológico de doenças, e para avaliação da segurança dos produtos naturais, a partir de ensaio de toxicidade. Entretanto, reforçamos que o desenvolvimento de um fitoterápico, requer rigor e análises robustas, a partir de ensaios pré-clínicos, para que possam ser feitas conclusões assertivas, de forma a garantir a segurança e eficácia dos fitoterápicos. Para isto, reforçamos que mais estudos devem ser realizados, de forma a confirmar os presentes achados, visando a progressão para ensaios clínicos randomizados, em seres humanos.

REFERÊNCIAS

BERKOWITZ BA. Avaliação Básica e Clínica de Novas Drogas. In: Katzung BG. **Farmacologia Básica & Clínica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.5, p.53-61.

OECD. **Test No. 236: Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test**. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, OECD Publishing, n. July, p. 1–22, 2013.

ACHTEN, W.; MATHIJS, E.; VERCHOT, L.; SINGH, V.; AERTS, R.; MUYS, B. Jatropha biodiesel fueling sustainability? **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**. 1. 283 - 291. 10.1002/bbb.39. 2007.

ADAM, A.; LEE, S.; MOHAMED, R. Pharmacological properties of agarwood tea derived from *Aquilaria* (Thymelaeaceae) leaves: An emerging contemporary herbal drink. **Journal of Herbal Medicine**, 10, 37–44. doi:10.1016/j.hermed.2017.06.002. 2017.

AHUMADA, A.; ORTEGA, A.; CHITO, D.; BENÍTEZ, R. Saponinas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.): un subproducto con alto potencial biológico. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, 45(3), 438–469. doi:10.15446/rcciquifa.v45n3.6204. 2016.

AKYOL, H.; RICIPUTI, Y.; CAPANOGLU, E.; CABONI, MF.; VERARDO, V. Phenolic Compounds in the Potato and Its Byproducts: An Overview. **Int J Mol Sci**. 2016 May 27;17(6):835. doi: 10.3390/ijms17060835. PMID: 27240356; PMCID: PMC4926369.

ALANDIA, G.; RODRIGUEZ, J.; JACOBSEN, S.; BAZILE, D.; CONDORI, B. Global expansion of quinoa and challenges for the Andean region. **Global Food Security**, 26, 100429. doi:10.1016/j.gfs.2020.100429. 2020.

ALBISHI, T.; JOHN, J.; AL-KHALIFA, A.; SHAHIDI, F. Phenolic content and antioxidant activities of selected potato varieties and their processing by-products. **J. Funct. Foods**, 2013, 5, 590–600.

ALMEIDA, T.; NETO, J.; FILHO, L.; MARQUES, D.; LIMA, R.; NUNES, R.; SILVA, J.; KAMDEM, J.; ALMEIDA, L.; SOUZA, J.; FARIAS, D.; CARVALHO, A. Toxicological assessment of a bioactive extract from *Triplaris gardneriana* Wedd. seeds using alternative models. **Drug Chem Toxicol**. 2022 Jul;45(4):1687-1697. doi: 10.1080/01480545.2020.1856863. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33334193.

ALVES, M.C ; SANTOS, M. O. ; BUENO, N. ; ARAUJO, O. R. P. ; Goulart, Marília O.F. ; Moura, F. A. . Efficacy of oral consumption of curcumin/*Curcuma longa* for symptom improvement in inflammatory bowel disease: a systematic review of animal models and a meta-analysis of randomized clinical trials. **BIOCELL**, v. 46, p. 2015-2047, 2022.

AMENU, E. Use and management of medicinal plants by indigenous people of Ejaji area (Chelya Woreda) West Shoa, Ethiopia: An ethnobotanical approach. **PharmacologyOnline**, 3, 29-72, 2014.

AMOR, S.; CHÂLONS, P.; AIRES, V.; DELMAS, D. Polyphenol Extracts from Red Wine and Grapevine: Potential Effects on Cancers. **Diseases**. 2018 Nov 18;6(4):106. doi: 10.3390/diseases6040106. PMID: 30453669; PMCID: PMC6313659.

ANTIL, R.; SINGH, L.; GAHLAWAT, D.; DAHIYA, P. Investigation of chemical composition of methanolic extract of *Anisomeles indica* (L.) Kuntze by using FTIR and GC-MS. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 8, n. 4, p. 49-54, 2019.

ASHOKKUMAR, K.; VELAIKUMAR, S.; MURUGAN, M.; DHANYA, M.; KARTHIKEYAN, A.; AKILAN, M.; ARIHARASUTHARSAN, G. Assessment of phytochemical diversity in essential oil composition of eighteen *Piper nigrum* (L.) accessions from southern India. **Journal of essential oil research**. 33 (3), 1-10, 2021.

BACH-FAIG, A.; BERRY, E. LAIRON, D.; REGUANT, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., ... Serra-Majem, L. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. **Public Health Nutrition**, 14(12A), 2274–2284. doi:10.1017/s1368980011002515. 2011.

BAILLY, C. Yuexiandajisu diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata* Hayata (Langdu roots): An overview. **Phytochemistry**. 2023 Sep;213:113784. doi: 10.1016/j.phytochem.2023.113784. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37419377.

BAKAR, B. et al. *Jatropha curcas* Linn: a systematic review on bioactivities. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 17(Suppl), 153-164, 2018.

Baliga, M.; Haniadka, H.; Pereira, M.; Thilakchand, K.; Rao, S.; Arora, R. Radioprotective effects of *Zingiber officinale* Roscoe (ginger): past, present and future. **Food & Function**, 1(2), 172-180, 2010.

BALKRISHNA, A.; NAIN, P.; JOSHI, M.; KHANDRIKA, L.; VARSHNEY, A. Supercritical Fluid Extract of *Putranjiva roxburghii* Wall. Seeds Mitigates Fertility Impairment in a Zebrafish Model. **Molecules**. 2021 Feb 15;26(4):1020. doi: 10.3390/molecules26041020. PMID: 33672019; PMCID: PMC7919291.

Bang, J.; OH, D.; CHOI, H.; SUR, B.; LIM, S.; KIM, J.; YANG, H.; YOO, M.; HAM, D.; KIM, K. Anti-inflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. **Arthritis Research & Therapy**, 11(2), R49, 2009.

BARBOSA, M.; GOBBO-NETO, L. *Triplaris Wedd*: A Melastomataceae mymecophyte with acetylcholinesterase inhibitory activity. *Phytochemistry*, 104, 146-152, 2014.

BARREDO, J.; MAURI, A.; CAUDULLO, G.; DOSIO, A. Assessing Shifts of Mediterranean and Arid Climates Under RCP4.5 and RCP8.5 Climate Projections in Europe. **Pure Appl. Geophys**. 175, 3955–3971 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00024-018-1853-6>

BASAPPA, G.; KUMAR, V.; B.K. SAROJINI, D.; POORNIMA, H.; SANNABOMMAJI, T.; RAJASHEKAR, J. Chemical composition, biological properties of *Anisomeles indica* Kuntze essential oil. **Industrial Crops and Products**, Volume 77, 2015, Pages 89-96, ISSN 0926-6690, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.08.041>.

BASILICATA, M.; PEPE, G.; RAPA, S.; MERCIAI, F.; OSTACOLO, C.; MANFRA, M.; DI, SARNO.; AUTORE, V.; G, DE, V.; MARZOCCO, S.; Campiglia, P. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Dehydrated Potato-Derived Bioactive Compounds in Intestinal Cells. **Int J Mol Sci**. 2019 Dec 3;20(23):6087. doi: 10.3390/ijms20236087. PMID: 31816826; PMCID: PMC6928682.

BATUBARA, R.; WIRJOSENTONO, B.; SIREGAR, A. H.; HARAHAP, U.; TAMRIN. Bioactive compounds of ethanol extract from agarwood leaves (*Aquilaria malaccensis*) and antimicrobial activity against bacteria and fungi growing on the skin. **Biodiversitas**, 22(5), 2884-2890. DOI: 10.13057/biodiv/d220553. 2021.

BAZILE, D.; MARTÍNEZ, E.; FUENTES, F.; CHIA, E.; NAMDAR-IRANI, M.; OLGUÍN, P.; SAA, C.; THOMET, M.; VIDAL, A. Quinoa in Chile. In State of the Art Report of Quinoa in the World in 2013. **FAO & CIRAD**: Rome, Italy, 2015; pp. 401–421, ISBN 978-92-5-108558-5. Available online: <http://www.fao.org/3/a-i4042e.pdf>. 2019

BELTRÁN, G.; BUCHELI, M.; AGUILERA, M.; BELAJ, A. and Jimenez, A. Squalene in virgin olive oil: Screening of variability in olive cultivars. **Eur. J. Lipid Sci. Technol.**, 118: 1250-1253. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500295>. 2016

BENI, P.; YASHPAL, M.; KUMAR, P.; LAL, B. Putranjiva roxburghii Wall. and *Diplocyclos palmatus* (L.) C. Jeffrey as the potential sources of future drugs for infertility: a review. **Journal of Bioresources**, 8(2), 10-18. 2021

BIAGI, M.; BERTELLI, A. Wine, alcohol and pills: What future for the French paradox? **Life Sci**. 2015 Jun 15;131:19-22. doi: 10.1016/j.lfs.2015.02.024. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25841977.

BICH-LOAN, N.; KIEN, KT.; THANH, N.; KIM-THANH, N.; HUY, N.; THE-HAI, P.; MULLER, M.; NACHTERGAEL, A.; DUEZ, P.; THANG, N. Toxicity and Anti-Proliferative Properties of *Anisomeles indica* Ethanol Extract on Cervical Cancer HeLa Cells and Zebrafish Embryos. **Life (Basel)**. 2021 Mar 20;11(3):257. doi: 10.3390/life11030257. PMID: 33804714; PMCID: PMC8003830.

BREMER, B.; BREMER, K.; CHASE, M.; REVEAL, J.; SOLTIS, D.; SOLTIS, P.; STEVENS, P. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. **Bot. J. Linn. Soc.** 2003;141:399–436.

BRITTO POLICARPI P, TURCATTO L, DEMOLINER F, et al. Nutritional potential, chemical profile and antioxidant activity of Chichá (*Sterculia striata*) nuts and its by-products. **Food Res Int**. 2018;106:736-744. doi:10.1016/j.foodres.2017.12.069

Carsono, N.; Tumilaar, T.; Kurnia, D.; Latipudin, L.; Satari, M. A review of bioactive compounds and antioxidant activity properties of Piper Species. **Molecules**, 27 (19), 6774, 2022.

CASTILLA, P. et al. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. **The American journal of clinical nutrition**, 84(1), 252-262, 2006.

CERBARO, A.; RODRIGUES, V.; RIGOTTI, M.; BRANCO, C.; RECH, G.; DE OLIVEIRA, D.; SALVADOR, M. Grape seed proanthocyanidins improves mitochondrial function and reduces oxidative stress through an increase in sirtuin 3 expression in EA.hy926 cells in high glucose condition. **Mol Biol Rep.** 2020 May;47(5):3319-3330. doi: 10.1007/s11033-020-05401-x. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266639.

CHANDRAMOHAN, S.; SUNDAR, K.; MUTHUKUMARAN, A. Hollow selenium nanoparticles from potato extract and investigation of its biological properties and developmental toxicity in zebrafish embryos. **IET Nanobiotechnol.** 2019 May;13(3):275-281. doi: 10.1049/iet-nbt.2018.5228. PMID: 31053690; PMCID: PMC8676351.

CHEN, Q.; ZHANG, M.; XING, H. The research progress of Kunxian Capsule in the treatment of renal diseases. **Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine**, 1–4. 2022.

CHUN, J.; MAH, S.; KIM, Y. Anti-Inflammatory Effect of Ebractenoid F, a Major Active Compound of *Euphorbia ebracteolata* Hayata, through Inhibition of Nuclear Factor- κ B Activation. **Plants (Basel)**. 2023 Aug 1;12(15):2845. doi: 10.3390/plants12152845. PMID: 37570999; PMCID: PMC10421244.

CIHEAM/FAO (2015). Mediterranean food consumption patterns: diet, environment, society, economy and health. A White Paper Priority 5 of Feeding Knowledge Programme, Expo Milan 2015. **CIHEAM-IAMB**, Bari/FAO, Rome.

CRUCIANI, S.; TRENTA, M.; RASSU, G.; GARRONI, G.; PETRETTO, G.; VENTURA, C.; MAIOLI, M.; PINTORE, G. Identifying a Role of Red and White Wine Extracts in Counteracting Skin Aging: Effects of Antioxidants on Fibroblast Behavior. **Antioxidants** (Basel). 2021 Feb 3;10(2):227. doi: 10.3390/antiox10020227. PMID: 33546215; PMCID: PMC7913355.

DEGÁSPARI, CH.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. **Visão Acadêmica**. Curitiba, v. 5, n. 1, p. 33-40, 2004.

DEHZAD, M.; GHALANDARI, H.; NOURI, M.; ASKARPOUR, M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Cytokine**. 2023 Apr;164:156144. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156144. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36804260.

DELVEAUX, J.; TURPIN, C.; VEEREN, B.; DIOTEL, B.; BRAVO, S.; BEGUE, F.; ÁLVARES, E.; MEILAC, O.; BOURDON, E.; RONDEAU, P. Antirhea borbonica aqueous extract protects albumin and erythrocytes from glycoxidative damages. **Antioxidants**, v. 9, n. 5, p. 415, 2020.

DEOGADE, S.; SONALIKA, W. International Journal of Biological & Pharmaceutical Research CURCUMIN: THERAPEUTIC APPLICATIONS IN SYSTEMIC AND ORAL HEALTH. **International Journal of Biological & Pharmaceutical Research**. 2015. 281-290. 2015

DETTENBORN, G. Investigação de Isoflavonas em espécies de leguminosas nativas do Sul do Brasil, com Ênfase em *Trifolium rio-grandense* Burkart. **UFRGS**. Epub 2009.

DEVASSY, J.; NWACHUKWU, I.; JONES, P. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. **Nutr. Rev.** 73(3):155–165. 2015.

DIVAKARA, B. et al. Phytochemical profile and pharmacological activities of *Jatropha* species: A review. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, 10(4), 298-308, 2020.

DONG, J. et al. Characterization of the volatile profile and its estrogenic activity in *Kadsura coccinea* fruit. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 309, p. 116341, 2023.

DONG, W.; HAN, X.; BAO, C.; TAI, S.; BAI Y.; XU, L.; YANG, J.; LEUNG, T.; AO, W.; DONG, W. Inhibitory effects of euphorbia ebracteolata hayata extract ecb on melanoma-induced hyperplasia of blood vessels in zebrafish embryos. **Evid based complement alternat med**. 2021 APR 26;2021:5543259. DOI: 10.1155/2021/5543259. PMID: 33995546; PMCID: PMC8096565.

ĐORĐEVIĆ, NO.; STANISAVLJEVIĆ, N.; TODOROVIĆ, V.; N, NOVOVIĆ. K.; ŽAKULA, J.; STANKOVIĆ, D.; PAJOVIĆ, S. Antioxidant and cytotoxic activity of red wine after *in vitro* simulated digestion in the presence of complex food matrix. **Nat Prod Res**. 2023 Mar;37(6):990-995. doi: 10.1080/14786419.2022.2095380. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35793426.

DU, Z.; XIA, Z.; HUANG, Y.; PENG, Y.; CAO, B.; LI, C.; LIANG, Y.; ZHAO, F.; ZHANG, M.; CHEN, Z.; HOU, X.; HAO, E.; DENG, J. Cardiotoxicity induced by *Cochinchina momordica* seed extract in zebrafish. **J Appl Toxicol**. 2021 Aug;41(8):1222-1231. doi: 10.1002/jat.4108. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33445225.

DZENDA, T.; AYO, J.; ADELAIYE, A.; ADAUDI, A. Ethno-medical and veterinary uses of *Trephosia vogelii* Hook.f; A review. **Nigerian Veterinary Journal**, 28(3), 24–49. 2007.

EISSA, M.; HASHIM, Y.; MOHD, N.; NOR, Y.; SALLEH, H.; ISA, M.; ABD-AZZIZ, A.; WARIF, N.; RAMADAN, E.; BADAWI, N. Fabrication and characterization of Agarwood extract-loaded nanocapsules and evaluation of their toxicity and anti-inflammatory activity on RAW 264.7 cells and in zebrafish embryos. **Drug Deliv**. 2021 Dec;28(1):2618-2633. doi: 10.1080/10717544.2021.2012307. PMID: 34894947; PMCID: PMC8676596.

El-Tahir, A. et al. Antiplasmodial activity of selected Sudanese medicinal plants with emphasis on *Acacia nilotica*. **Phytotherapy Research**, 20(11), 1009-1011, 2006

ESTEVES E.; MONTEIRO, J. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. **Rev Nutr** [Internet]. 2001Jan;14(1):43–52. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732001000100007>

FRAGOPOULOU, E.; PETSINI, F.; CHOLEVA, M.; DETOPOULOU, M.; ARVANITI, O.; KALLINIKOU, E.; SAKANTANI, E.; TSOLOU, A.; NOMIKOS, T.; SAMARAS, Y. Evaluation of Anti-Inflammatory, Anti-Platelet and Anti-Oxidant Activity of Wine Extracts Prepared from Ten Different Grape Varieties. **Molecules**. 2020 Oct 30;25(21):5054. doi: 10.3390/molecules25215054. PMID: 33143291; PMCID: PMC7662244.

FREITAS AAR, RIBEIRO AJ, SANTOS AC, et al. *Sterculia striata* gum as a potential oral delivery system for protein drugs. **Int J Biol Macromol**. 2020;164:1683-1692. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.276

GAWLIK-DZIKI, U.; ŚWIECA, M.; SUŁKOWSKI, M.; DZIKI, D.; BARANIAK, B.; CZYŻ, J. Antioxidant and anticancer activities of *Chenopodium quinoa* leaves extracts – In vitro study. **Food and Chemical Toxicology**, 57, 154–160. doi:10.1016/j.fct.2013.03.023. 2013

GEBRELIBANOS, HIBEN.; KAMELIA, L.; DE, H.; SPENKELINK, B.; WESSELING, S.; VERVOORT, J.; RIETJENS, I. Hazard assessment of *Maerua subcordata* (Gilg) DeWolf. for selected endpoints using a battery of in vitro tests. **J Ethnopharmacol**. 2019 Sep 15;241:111978. doi: 10.1016/j.jep.2019.111978. Epub 2019 May 29. PMID: 31150796.

GOGOI, R.; et al. Agarwood (*Aquilaria malaccensis* L.) a quality fragrant and medicinally significant plant based essential oil with pharmacological potentials and genotoxicity. **Industrial Crops and Products**, 197, 116535. 2023

GOUERE P. Aspect biochimique et r ole di'et'etique de l'huile de p'epins de raisin [biochemical aspect and dietetic role of grape seed oil]. **Aliment Vie**. 1963;51:235-237..

GUCLU, G.; KELEBEK, H.; SELLI, S. Antioxidant activity in olive oils. In: Preedy, V.R.; Watson, R.R. (Eds.). *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*, 2nd ed. **Elsevier Inc.**: London, UK, pp. 313–325. 2021

GUPTA, M. A review of pharmacological properties, pharmacognosy and therapeutic actions of Putranjiva roxburghii Wall. (Putranjiva). **International Journal of Herb Medicine**, **4***(6), 104-108. 2016.

GUPTA, S.; SUNG, B.; KIM, J.; PRASAD, S.; LI, S.; AGGARWAL, B. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. **Mol Nutr Food Res**. 2013;57(9):1510-1528. doi:10.1002/mnfr.201100741

HALLARE, A.; RUZ, P.; CARIÑO, J. Assessment of *Jatropha curcas* L. biodiesel seed cake toxicity using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo toxicity (ZFET) test. **Environ Sci Pollut Res Int**. 2014 May;21(9):6044-56. doi: 10.1007/s11356-014-2539-y. Epub 2014 Jan 26. PMID: 24464135.

HASHIM, Y.; KERR, P.; ABBAS, P.; MOHD, S. *Aquilaria* spp. (agarwood) as source of health beneficial compounds: A review of traditional use, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, 189, 331–360. doi:10.1016/j.jep.2016.06.055. 2016

HEINE, H.; JÄGER, A. Ethnobotany of the Damara, Namibia, medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, 154(3), 857-883, 2014.

HUSSAIN, Y.; KHAN, H.; ALOTAIBI, G.; KHAN, F.; ALAM, W.; ASCHNER, M.; JEANDET, P.; SASO, L. How Curcumin Targets Inflammatory Mediators in Diabetes: Therapeutic Insights and Possible Solutions. **Molecules**. 2022 Jun 24;27(13):4058. doi: 10.3390/molecules27134058. PMID: 35807304; PMCID: PMC9268477.

IZZANY, F.; BAKAR, A.; FADZELLY, M.; ENDRINI, S.; RAHMAT, A. A review of Malaysian medicinal plants with potential anti-inflammatory activity. **Advances in Pharmaceutical Sciences**, 2018: 1–13.

JAGADEESHAN, S.; PRASAD, M.; NAIR, S. Role of Deguelin in Chemoresistance. **Role of Nutraceuticals in Chemoresistance to Cancer**, 287–296. doi:10.1016/b978-0-12-812373-7.00014-0. 2018.

JEON, J.; KANG, E.; HA, P.; KANG, J.; LEE, Y.; HOON, P.; JE, B.; JOVEM, P.; CHOI, J. A comparative study on photo-protective and anti-melanogenic properties of different *kadsura coccinea* extracts. **Plants**, v. 10, n. 8, p. 1633, 2021.

JIA, S.; SHEN, M.; ZHANG, F.; XIE, J. Recent Advances in *Momordica charantia*: Functional Components and Biological Activities. **Int J Mol Sci**. 2017 Nov 28;18(12):2555. doi: 10.3390/ijms18122555. PMID: 29182587; PMCID: PMC5751158.

JIN, Z. et al. Exploration of phytochemicals and biological functions of *Kadsura coccinea* pericarpium based on LC-MS and network pharmacology analysis and experimental validation. **Journal of Functional Foods**, v. 103, p. 105493, 2023.

JING, H.; MENG, L.; YU, P.; ZHOU, C.; YU, Z.; ZHAO, Y. Novel drug isolated from mistletoe (1 *E,4 E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-1,4-dien-3-one for potential treatment of various cancers: Synthesis, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *RCS Adv.* 2020;10:27794–27804. doi: 10.1039/D0RA03674A

Junior, E. et al. Anti-inflammatory, antinociceptive, and antioxidant activities of *Triplaris gardneriana* ethanol extract. **Journal of Ethnopharmacology**, 181, 232-239, 2016.

KAISER, S.; PAVEI, C.; ORTEGA, G. Estudo da relação estrutura-atividade de saponinas hemolíticas e/ou imunoadjuvantes mediante uso de análise multivariada. **Rev bras farmacogn** [Internet]. 2010Jun;20(3):300–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000300003>

KATO, K.; NAGANE, M.; AIHARA, N.; KAMIIE, J.; MIYANABE, M.; HIRAKI, S.; LUO, X.; NAKANISHI, I.; SHOJI, Y.; MATSUMOTO, KI.; YAMASHITA, T. Lipid-soluble polyphenols from sweet potato exert antitumor activity and enhance chemosensitivity in breast cancer. **J Clin Biochem Nutr.** 2021 May;68(3):193-200. doi: 10.3164/jcbn.20-73. Epub 2021 Jan 16. PMID: 34025021; PMCID: PMC8129977.

KAUR, M. et al. Anticancer and cancer chemopreventive potential of grape seed extract and other grape-based products. **The Journal of Nutrition**, 149(5), 731-745, 2020.

KHAN MF, ABUTAHA N, NASR FA, ALQAHTANI AS, NOMAN OM, WADAAN MAM. Bitter gourd (*Momordica charantia*) possess developmental toxicity as revealed by screening the seeds and fruit extracts in zebrafish embryos. **BMC Complement Altern Med.** 2019 Jul 24;19(1):184. doi: 10.1186/s12906-019-2599-0. PMID: 31340810; PMCID: PMC6657154.

KHAN, M. et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of *Jatropha curcas* Linn. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, 11(1), 24-30, 2016.

KHAN, M.; ABUTAHA, N.; NASR, F.; ALQAHTANI, A.; NOMAN, O.; WADAAN, M. Bitter gourd (*Momordica charantia*) possess developmental toxicity as revealed by screening the seeds and fruit extracts in zebrafish embryos. **BMC Complement Altern Med.** 2019 Jul 24;19(1):184. doi: 10.1186/s12906-019-2599-0. PMID: 31340810; PMCID: PMC6657154.

KHARNAIOR, S.; THOMAS, S. A Review of *Aquilaria malaccensis* Propagation and Production of the Secondary Metabolite from Callus. **Grassroots Journal of Natural Resources**, 4(4), 85-94. doi:<https://doi.org/10.33002/nr2581.6853.040407>. 2021.

KOCAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 57(13), 2889–2895. doi:10.1080/10408398.2015.1077195. 2015.

KUMAR, A.; HEGDE, M.; PARAMA, D.; KUNNUMAKKARA, A. CURCUMIN: The Golden Nutraceutical on the Road to Cancer Prevention and Therapeutics. **A Clinical Perspective.** *Crit Rev Oncog.* 2022;27(3):33-63. doi: 10.1615/CritRevOncog.2023045587. PMID: 37183937.

KUMAR, N. Phytochemistry and Medicinal Value of *Putranjiva roxburghii* Wall. 10.1007/978-981-15-2195-9_11. 2020.

LE. et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of polyphenols extracted from *Antirhea borbonica* medicinal plant on adipocytes exposed to *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides. **Pharmacological research**, v. 119, p. 303-312, 2017.

LEARDKAMOLKARN, Vijitra et al. Chemopreventive properties of the bran extracted from a newly-developed Thai rice: The Riceberry. **Food chemistry**, v. 125, n. 3, p. 978-985, 2011.

LEE, D.; LEE, S.; JEON, Y.; CHEONG, S. Antioxidant Effects of Short-Neck Clam (*Tapes philippinarum*) Water Extract Containing Taurine Against AAPH-Induced Oxidative Stress in Zebrafish Embryos. **Adv Exp Med Biol**. 2017;975 Pt 2:1035-1046. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_82. PMID: 28849520.

LI, T.; JIN, J.; PU, F.; BAI, Y.; CHEN, Y.; LI, Y.; WANG, X. Cardioprotective effects of curcumin against myocardial I/R injury: A systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. **Front Pharmacol**. 2023 Mar 9;14:1111459. doi: 10.3389/fphar.2023.1111459. PMID: 36969839; PMCID: PMC10034080.

LIN, N.; ZHANG, Y.; JIANG, Q.; LIU, W.; LIU, J.; HUANG, Q.; WU, K. Clinical practice guideline for tripterygium glycosides/Tripterygium wilfordii tablets in the treatment of rheumatoid arthritis. **Frontiers in Pharmacology**, 11, 608703. 2021.

LISITA, F.; JULIANO, R.; MOREIRA, J. Moringa: uma árvore de usos múltiplos. **Cultivo e Processamento da Moringa na alimentação de Bovinos e Aves**. 2018 Setembro; ISSN 1981-724X.

LUO, X. et al. Effects of simulated in vitro gastrointestinal digestion on antioxidant activities and potential bioaccessibility of phenolic compounds from *K. coccinea* fruits. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 1024651, 2022.

Luz, L.; Santos, A.; Pontual, E.; Napoleão, T.; Paiva, P.; Coelho, L. Moringa oleifera: resource management and multiuse life tree. **Advances in Research**, 4(6), 388-402. doi: 10.9734/AIR/2015/18177. 2015

MA, R.; KANNAN, M.; XIA, Q.; ZHANG, S.; TU, P.; LIU, K.; ZHANG, Y. Kunxian Capsule Extract Inhibits Angiogenesis in Zebrafish Embryos via PI3K/AKT-MAPK-VEGF Pathway. **Chin J Integr Med**. 2023 Feb;29(2):137-145. doi: 10.1007/s11655-022-3625-5. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36520358.

MA, R.; KANNAN, M.; ZHUANG, K.; XIA, Q.; SUN, D.; TU, P.; FAN, T.; LIU, K.; ZHANG, Y. Pharmacological importance of Kunxian Capsule in clinical applications and its adverse effects: A review. **Chin Herb Med**. 2023 Mar 8;15(2):222-230. doi: 10.1016/j.chmed.2022.08.011. PMID: 37265775; PMCID: PMC10230640.

MAGALHÃES, F.; MAGALHÃES, E. Myrmecophyte *Triplaris gardneriana* (Polygonaceae): New geographic records and preliminary evaluation of alkaloid occurrence. **Acta Botanica Brasilica**, 33(1), 123-129, 2019.

MAHGOUN, H.; EISA, G.; YOUSSEF, M. Molecular, biochemical and anatomical analysis of some potato (*Solanum tuberosum* L.) cultivars growing in Egypt. **J Genet Eng Biotechnol**. 2015 Jun;13(1):39-49. doi: 10.1016/j.jgeb.2014.11.004. Epub 2014 Dec 20. PMID: 30647565; PMCID: PMC6299736.

MANJUNATHA, T. et al. Evaluation of In vitro Anti-inflammatory and Thrombolytic Activities of *Anisomeles indica* Kuntze. **Ind. J. Pure App. Biosci**, v. 11, n. 2, p. 61-71, 2023.

MARTINS, ASP; ALVES, M.C. ; ARAUJO, O.R.P. ; CAMATARI, F.O.S. ; Goulart, M O.F. ; Moura, F. A. . Curcumin in Inflammatory Bowel Diseases: Cellular Targets and Molecular Mechanisms. **BIOCELL**, v. 17, p. 2547-2566, 2023.

MIRANDA, A. et al. Polyphenol Intake and Metabolic Syndrome Risk in Adults: A Dose–Response Meta-Analysis of Observational Studies. **Nutrients**, 13(5), 1742, 2021.

MOURA, B. Avaliação da toxicidade do óleo da semente da *Sterculia striata* em embriões de zebrafish. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Sergipe. 2019.

MOUSAVI, S.; STANZIONE, V.; MARIOTTI, R.; MASTIO, V.; AZARIADIS, A.; PASSERI, V.; VALERI, M.C.; BALDONI, L.; BUFACCHI, M. Bioactive Compound Profiling of Olive Fruit: The Contribution of Genotype. **Antioxidants**. 2022, 11, 672. <https://doi.org/10.3390/antiox11040672>

MUJICA-SANCHEZ, A.; JACOBSEN, S.; IZQUIERDO, J.; MARATHEE, J.; Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): ancestral cultivo andino, alimento del presente y del futuro. Santiago: **FAO**. 2001

MUÑOZ-BERNAL, Ó.; CORIA-OLIVEROS, A.; DE LA ROSA, L.; RODRIGO-GARCÍA, J.; DEL ROCÍO, MARTÍNEZ-RUIZ N.; SAYAGO-AYERDI, S.; ALVAREZ-PARRILLA, E. Cardioprotective effect of red wine and grape pomace. **Food Res Int**. 2021 Feb;140:110069. doi: 10.1016/j.foodres.2020.110069. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33648292.

NAIK, A.; PANDYA, P.; MANKAD, A. A COMPREHENSIVE REVIEW ON PHYTOCHEMICALS AND MEDICINAL PROPERTIES OF PUTRANJIVA ROXBURGHII WALL. **International Association of Biologicals and Computational Digest**, 2(1), 234–240. <https://doi.org/10.56588/iabcd.v2i1.118>. 2023.

NASRIN, S. et al. Chemical profiles and pharmacological insights of *Anisomeles indica* Kuntze: An experimental chemico-biological interaction. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 149, p. 112842, 2022.

NAZARUK J.; ORIKOWKI, P. Phytochemical profile and therapeutical potential of *Viscum album* L. **Nat. Prod. Res**. 2016;30:373–395. doi: 10.1080/14786419.2015.1022776.

NDLOVU, T.; VAN, J.; CALEB, O. French and Mediterranean-style diets: Contradictions, misconceptions and scientific facts-A review. **Food Res Int**. 2019 Feb;116:840-858. doi: 10.1016/j.foodres.2018.09.020. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30717015.

NICOLETTI, M. The Anti-Inflammatory Activity of *Viscum album*. **Plants (Basel)**. 2023 Mar 27;12(7):1460. doi: 10.3390/plants12071460. PMID: 37050086; PMCID: PMC10096603.

NTHIA, T. et al. Ethnobotanical uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Maerua subcordata* (Gilg) De Wolf: A review. **Frontiers in Pharmacology**, 11, 1918, 2021.

NYIRENDA, G.; STEVENSON, P. Farmers' ethno-ecological knowledge of vegetable pests and pesticidal plant use in Malawi and Zambia. **Frontiers of Agriculture and Food Technology**, ISSN 7295-2849, Vol. 7 (11), pp. 001-013, November, 2017.

OLADUNMOYE, M. et al. Phytochemical and antimicrobial properties of *Maerua angolensis* and *Maerua subcordata*. **Journal of Medicinal Plants Studies**, 4(4), 193-197, 2016.

OLDFIELD, S.; LUSTY, C.; MACKINVEN, A. *The World List of Threatened Trees*. World Conservation Monitoring Centre, Cambridge, UK and IUCN, Gland, Switzerland. 1998

OLIVEIRA, M. ET AL. Chemical characterization and biological activity of *Triplaris gardneriana* Wedd. (Polygonaceae). **South African Journal of Botany**, 98, 147-152, 2015.

PANDA, D.; PADHY, S.; ALRUWAILI, N.; GAMAL, M.; GIRI, R.; PATRO, S. Phytochemical analysis and investigation of Antimicrobial and Antioxidant potential of the Leaf Extracts of *Putranjiva ruxburghii*. **Research Journal of Pharmacy and Technology**. 2021; 14(12):6216-2. doi: 10.52711/0974-360X.2021.01076

PATEL, P.; PANDA, P.; KUMARI, P.; SINGH, P.; NANDI, A.; MALLICK, M.; DAS B, S.; VERMA, S. Selective in vivo molecular and cellular biocompatibility of black peppercorns by piperine-protein intrinsic atomic interaction with elicited oxidative stress and apoptosis in zebrafish *eleuthero* embryos. **Ecotoxicol Environ Saf**. 2020 Apr 1;192:110321. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110321. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061978.

PATIL, P.; JAYAPRAKASHA, G.; CHIDAMBARA, M.; VIKRAM, A. Bioactive compounds: Historical perspectives, opportunities, and challenges. **J. Agric. Food Chem**. 57:8142–8160. 2009.

PEANPARKDEE, M.; IWAMOTO, S. Bioactive compounds from by-products of rice cultivation and rice processing: Extraction and application in the food and pharmaceutical industries. **Trends in Food Science & Technology**, v. 86, p. 109-117, 2019.

PIÑUEL, L.; BOERI, P.; ZUBILLAGA, F.; BARRI, O. TORRETA. J.; RUZ, A.; VÁSQUEZ, G.; PINTO, A.; CARRILLO, W. Production of White, Red and Black Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd Var. Real) Protein Isolates and Its Hydrolysates in Germinated and Non-Germinated Quinoa Samples and Antioxidant Activity Evaluation. **Plants (Basel)**. 2019 Jul 30;8(8):257. doi: 10.3390/plants8080257. PMID: 31366118; PMCID: PMC6724106.

PITERÀ F.; NICOLETTI M. *Gemmotherapy, and the Scientific Foundations of a Modern Meristemotherapy*. **Cambridge Scholars Publishing**; Newcastle upon Tyne, UK: 2020.

PLYDUANG, T.; SERMKEAW, N. Development and Evaluation of a Hydrogel containing *Momordica cochinchinensis* Spreng Extract for Topical Applications. **Braz J Pharm Sci** [Internet]. 2022;58:e20130. Available from: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20130>

POLARI, J.; MORI, M.; WANG, S. Virgin Olive Oils from Super-High-Density Orchards in California: Impact of Cultivar, Harvest Time, and Crop Season on Quality and Chemical Composition. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 123(3), 2000180. doi:10.1002/ejlt.202000180. 2021.

PRANGTHIP, P. et al. Amelioration of hyperglycemia, hyperlipidemia, oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats fed a high fat diet by riceberry supplement. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 1, p. 195-203, 2013.

PRASAD, S.; GUPTA, S.; TYAGI, A.; AGGARWAL, B. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. **Biotechnol. Adv**. 32:1053–1064. 2014.

PRIOLLI, R.; MENDES-JUNIOR, C.; SOUSA, S.; SOUSA, N.; CONTEL, E. Diversidade genética da soja entre períodos e entre programas de melhoramento no Brasil. **Pesq agropec bras** [Internet]. 2004Oct;39(10):967–75. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-204X2004001000004>

RIGACCI, S.; STEFANI, M. Nutraceutical properties of olive oil polyphenols. An itinerary from cultured cells through animal models to humans. **International Journal of Molecular Sciences**, 15(8), 13107–13124, 2014.

RIM, C.; KOUN, S.; PARK, H.; LEE, S.; KIM, C. Radioprotective effects of mistletoe extract in zebrafish embryos in vivo. **Int J Radiat Biol.** 2019 Aug;95(8):1150-1159. doi: 10.1080/09553002.2019.1590661. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30836032.

ROBERTO, A.; FAUSTA, N.; SABRINA, LUCCHETTI.; VALENTINA, FORTE.; GIANNI, P. α -Tocopherol, β -carotene, lutein, squalene and secoiridoids in seven monocultivar Italian extra-virgin olive oils, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 68:5, 538-545, DOI: 10.1080/09637486.2016.1265099. 2017

RODBOON, T.; SIRILUN, S.; OKADA, S.; KARIYA, R.; CHONTANANARTH, T.; SUWANNALERT, P. Modified Riceberry rice extract suppresses melanogenesis-associated cell differentiation through tyrosinase-mediated MITF downregulation on B16 cells and in vivo zebrafish embryos. **Res Pharm Sci.** 2020 Oct 19;15(5):491-502. doi: 10.4103/1735-5362.297852. PMID: 33628291; PMCID: PMC7879784.

SAID, A.; SOLHAUG, A.; SANDVIK, M.; MSUYA, F.; KYEWALYANGA, M.; MMOCHI, A.; LYCHE, J.; HUREM, S. Isolation of the Tephrosia vogelii extract and rotenoids and their toxicity in the RTgill-W1 trout cell line and in zebrafish embryos. **Toxicon.** 2020 Aug;183:51-60. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.05.013. Epub 2020 May 23. PMID: 32454059.

SALEHI, B. et al. Piper Species: A comprehensive Review on their phytochemistry, biological activities and applications. **Molecules**, 24 (7), 1364, 2019.

SALEHI, B. et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. **Biomedicines**, 7(3), 84, 2019.

SALEHI, B. et al. Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. **ACS Omega**, 3(5), 5632–5642, 2018.

SANTANA, S.; ALVES, R.; DE PAULO, D.; DA SILVA, J.; DE OLIVEIRA, A.; COELHO, L.; NAVARRO, D.; NAPOLEÃO, T.; DO AMARAL, I.; DE CARVALHO, P.; PAIVA, P. Ecotoxicity of water-soluble lectin from Moringa oleifera seeds to zebrafish (Danio rerio) embryos and larvae. **Chemosphere.** 2017 Oct;185:178-182. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.07.020. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28692885.

SARASQUETE, C.; ÚBEDA-MANZANARO, M.; ORTIZ-DELGADO, J. Toxicity and non-harmful effects of the soya isoflavones, genistein and daidzein, in embryos of the zebrafish, Danio rerio. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.** 2018 Sep;211:57-67. doi: 10.1016/j.cbpc.2018.05.012. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29870789.

SCALON, S. et al. Chemical and biological aspects of the genus Triplaris (Polygonaceae): a systematic review. **Phytochemistry Reviews**, 17(1), 245-261, 2018.

SELETENG, K. et al. Pharmacological and phytochemical analysis of a medicinal plant mixture that is used as traditional medicine in Western Cape. South Africa. **Journal of Ethnopharmacology**, 148(2), 675-681, 2013.

SILVA JSFD, OLIVEIRA ACJ, SOARES MFR, SOARES-SOBRINHO JL. Recent advances of Sterculia gums uses in drug delivery systems. **Int J Biol Macromol.** 2021;193(Pt A):481-490. doi:10.1016/j.jbiomac.2021.10.145

SILVA, M.; SILVA, M. Composition and antibacterial activity of the essential oil of leaves of Triplaris gardneriana (Urb.) Standl. from the Brazilian Cerrado. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, 17(4), 546–550, 2014.

- SQUEO, G.; SILLETTI, R.; MANGINI, G.; SUMMO, C.; CAPONIO, F. The Potential of Apulian Olive Biodiversity: The Case of Oliva Rossa Virgin Olive Oil. **Foods**. 2021; 10(2):369. <https://doi.org/10.3390/foods10020369>
- SUN, Y.; PAN, Z.; YANG, C.; JIA, Z.; GUO, X. Comparative Assessment of Phenolic Profiles, Cellular Antioxidant and Antiproliferative Activities in Ten Varieties of Sweet Potato (*Ipomoea Batatas*) Storage Roots. **Molecules**. 2019 Dec 6;24(24):4476. doi: 10.3390/molecules24244476. PMID: 31817653; PMCID: PMC6943676.
- SUO, H.; PENG, Z.; GUO, Z.; WU, C.; LIU, J.; WANG, L.; XIAO, J.; LI, X. Deep eutectic solvent-based ultrasonic-assisted extraction of phenolic compounds from different potato genotypes: Comparison of free and bound phenolic profiles and antioxidant activity. **Food Chem**. 2022 Sep 15;388:133058. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.133058. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35486990.
- SUTTIARPORN, P.; SOOKWONG, P.; MAHATHEERANONT, S. Fractionation and identification of antioxidant compounds from bran of Thai black rice cv. Riceberry. **International Journal of Chemical Engineering and Applications**, v. 7, n. 2, p. 109, 2016.
- TAÍLÉ, J. et al. Antioxidant polyphenols of Antirhea borbonica medicinal plant and caffeic acid reduce cerebrovascular, inflammatory and metabolic disorders aggravated by high-fat diet-induced obesity in a mouse model of stroke. **Antioxidants**, v. 11, n. 5, p. 858, 2022.
- TANG, Y.; ZHANG, Y.; LI, L.; XIE, Z.; HUANG, L. Kunxian capsule for rheumatoid arthritis: Inhibition of inflammatory network and reducing adverse reactions through drug matching. **Frontiers in Pharmacology**, 11, 485. 2020.
- TANWAR, B.; GOYAL, A.; IRSHAAN, S.; KUMAR, V.; SIHAG, M.; PATEL, A.; KAUR, I. Quinoa. **Whole Grains and Their Bioactives**, 269–305. doi:10.1002/9781119129486.ch10. 2019.
- TEIXEIRA, A.; SÁRRIA, M.; PINTO, I.; ESPÍÑA, B.; GOMES, A.; DIAS, A. Protection against Paraquat-Induced Oxidative Stress by Curcuma longa Extract-Loaded Polymeric Nanoparticles in Zebrafish Embryos. **Polymers** (Basel). 2022 Sep 9;14(18):3773. doi: 10.3390/polym14183773. PMID: 36145919; PMCID: PMC9503139.
- TIERNO, R.; LÓPEZ, A.; RIGA, P.; ARAZURI, S.; JARÉN, C.; BENEDICTO, L.; RUIZ DE GALARRETA, J. Phytochemicals determination and classification in purple and red fleshed potato tubers by analytical methods and near infrared spectroscopy. **J. Sci. Food Agric**. 2015, 96, 1888–1899.
- TRAM, L. et al. A new triterpenoid from the stems of Kadsura coccinea with antiproliferative activity. **Natural Product Research**, v. 36, n. 10, p. 2542-2546, 2022.
- TYAGI, A. et al. Silymarin and silibinin cause G1 and G2-M cell cycle arrest via distinct circuitries in human prostate cancer PC3 cells: a comparison of flavanone silibinin with flavanolignan mixture silymarin. **Oncogene**, 24(44), 7290-7300, 2005.
- UDDIN, M. et al. Antinociceptive and anxiolytic and sedative effects of methanol extract of Anisomeles indica: an experimental assessment in mice and computer aided models. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 246, 2018.
- UPADHYAY, V. et al. Development and valiation of rapid RP-HPLC method for estimation of piperine in Piper nigrum L. **Int J Herb Med**, 1 (4), 6-9, 2013.

VALLVERDÚ-QUERALT, A.; BOIX, N.; PIQUÉ, E.; GÓMEZ-CATALAN, J.; MEDINA-REMON, A.; SASOT, G.; MERCADER-MARTÍ, M.; LLOBET, J.; LAMUELA-RAVENTOS, R. Identification of phenolic compounds in red wine extract samples and zebrafish embryos by HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap-MS. **Food Chem.** 2015 Aug 15;181:146-51. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.02.098. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25794733.

VECIANA, G.; CORTÉS, C.; TORRO, M.; SIRVENT, S.; RIZO, BAEZA M.; GIL, G.; Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas [Assessment of cytotoxicity and biosafety of polyphenolic extracts from olive pits]. **Nutr Hosp.** 2014 Jun 1;29(6):1388-93. Spanish. doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7141. PMID: 24972479.

VEEREN, B. et al. Caffeic Acid, One of the Major Phenolic Acids of the Medicinal Plant *Antirhea borbonica*, Reduces Renal Tubulointerstitial Fibrosis. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 358, 2021.

VEEREN, B.; GHADDAR, B.; BRINGART, M.; KHAZAAL, S.; GONTHIER, M.; MEILHAC, O.; DIOTEL, N.; BASCANDS, J. Phenolic Profile of Herbal Infusion and Polyphenol-Rich Extract from Leaves of the Medicinal Plant *Antirhea borbonica*: Toxicity Assay Determination in Zebrafish Embryos and Larvae. **Molecules.** 2020 Sep 29;25(19):4482. doi: 10.3390/molecules25194482. PMID: 33003608; PMCID: PMC7583820.

VEGA-GÁLVEZ, A.; MIRANDA, M.; VERGARA, J.; URIBE, E.; PUENTE, L.; MARTÍNEZ, E. Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa* willd.), an ancient Andean grain: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 90(15), 2541–2547. doi:10.1002/jsfa.4158. 2010.

VINCENZETTI, S.; FELICI, A.; CIARROCCHI, G.; PUCCIARELLI, S.; RICCIUTELLI, M.; ARIANI, A.; POLZONETTI, V.; POLIDORI, P. Comparative proteomic analysis of two clam species: *Chamelea gallina* and *Tapes philippinarum*. **Food Chem.** 2017 Mar 15;219:223-229. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.09.150. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27765220.

WANG, A.; GAO, X.; HUO, X.; HUANG, S.; FENG, L.; SUN, C.; ZHANG, B.; MA, X.; JIA, J.; WANG, C. Antioxidant acetophenone glycosides from the roots of *Euphorbia ebracteolata* Hayata. **Nat Prod Res.** 2018 Sep;32(18):2187-2192. doi: 10.1080/14786419.2017.1371160. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28856938.

Wang, X. et al. Piperine attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in high-fat diet-induced obesity in sprague-dawley rats. **Nutrition Research**, 108, 9-21, 2022.

XIA, Z.; HAO, E.; CHEN, Z.; ZHANG, M.; WEI, Y.; WEI, M.; HOU, X.; DU, Z.; DENG, J. Roots and stems of *Kadsura coccinea* extract induced developmental toxicity in zebrafish embryos/larvae through apoptosis and oxidative stress. **Pharm Biol.** 2020 Dec;58(1):1294-1301. doi: 10.1080/13880209.2020.1859553. PMID: 33355515; PMCID: PMC7759282.

YANG, T.; HE, J.; YAN, Y.; LIAN, W.; XIA, C.; XU, J.; ZHANG, W. *Euphorbia ebracteolata* Hayata (Euphorbiaceae): A systematic review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and quality control. **Phytochemistry.** 2021 Jun;186:112736. doi: 10.1016/j.phytochem.2021.112736. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33799193.

YANG, Y. et al. *Kadsura coccinea*: A rich source of structurally diverse and biologically important compounds. **Chinese Herbal Medicines**, v. 12, n. 3, p. 214-223, 2020.

YUAN, W.; DING, X.; WANG, Z.; YANG, B.; LI, X.; ZHANG, Y.; CHEN, D.; LI, S.; CHEN, Q.; DI, Y.; AISA, H.; HAO, X. Two novel diterpenoid heterodimers, Bisebracteolasins A and B, from *Euphorbia ebracteolata* Hayata, and the cancer chemotherapeutic potential of Bisebracteolasin A. **Sci Rep.** 2017 Nov 6;7(1):14507. doi: 10.1038/s41598-017-14637-w. PMID: 29109538; PMCID: PMC5674023.

YUMNAMCHA, T.; DEVI, M.; ROY, D.; NONGTHOMBA, U. Evaluation of developmental toxicity and genotoxicity of aqueous seed extract of *Croton tiglium* L. using zebrafish. **Drug Chem Toxicol.** 2022 Jan;45(1):398-406. doi: 10.1080/01480545.2019.1708094. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31902256.

ZAHIN, M. et al. Antioxidant, antibacterial and antimutagenic activity of *Piper nigrum* seeds extracts. **Saudi J Biol Sci**, 28 (9), 5094-5105, 2021.

ZHANG, P.; TANG, J.; YANG, K.; ZHENG, Q.; DONG, Z.; GENG, Y.; LIU, W. Integrated network pharmacology analysis and experimental validation to investigate the molecular mechanism of triptolide in the treatment of membranous nephropathy. **Drug Design, Development and Therapy**, 16, 4061–4076. 2022.

ZHANG, Y. et al. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. **Molecules**, 20(12), 21138–21156, 2015.

ZHANG, Y.; MAO, X.; LI, W.; CHEN, W.; WANG, X.; MA, Z. *Tripterygium wilfordii*: An inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment. **Medicinal Research Reviews**, 41(3), 1337–1374. 2021.

ZHANG, Z. et al. Bioactive components and potential health-promoting properties of grape pomace extracts. **Journal of Functional Foods**, 38, 663-674, 2017.

ZHU, H.; LI, X.; QIAO, M.; SUN, X.; LI, G. Resveratrol Alleviates Inflammation and ER Stress Through SIRT1/NRF2 to Delay Ovarian Aging in a Short-Lived Fish. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 2023 Mar 30;78(4):596-602. doi: 10.1093/gerona/glad009. PMID: 36630695.