

Clécio Danilo Dias da Silva Danyelle Andrade Mota
(Organizadores)

Ciências da vida:

Estudo das plantas, animais e seres humanos

2



Atena
Editora
Ano 2022

Clécio Danilo Dias da Silva Danyelle Andrade Mota
(Organizadores)

Ciências da vida:

Estudo das plantas, animais e seres humanos

2



Atena
Editora
Ano 2022

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Ciências da vida: estudo das plantas, animais e seres humanos 2

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaidy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Clécio Danilo Dias da Silva
Danyelle Andrade Mota

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências da vida: estudo das plantas, animais e seres humanos 2 / Organizadores Clécio Danilo Dias da Silva, Danyelle Andrade Mota. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0309-8

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.098220707>

1. Seres vivos. 2. Plantas. 3. Animais. 4. Seres humanos. I. Silva, Clécio Danilo Dias da (Organizador). II. Mota, Danyelle Andrade (Organizadora). III. Título.

CDD 571

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2022

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

O segmento Ciências da Vida passa por constantes transformações, sendo responsável por avanços tecnológicos que afetam a vida de milhares de pessoas pelo mundo. Esse campo da Ciência é interdisciplinar e envolve o estudo de organismos vivos como plantas, animais e seres humanos. Sendo que, um dos objetivos desta área é a busca pelo desenvolvimento tecnológico e formação de um cidadão crítico, com posicionamentos científicos que possibilitem práticas dinâmicas e mais significativas.

Neste contexto, o papel das Ciências da Vida é o de colaborar para a compreensão do mundo e suas transformações, situando o homem como indivíduo participativo e parte integrante do Universo. Os conceitos e procedimentos desta área contribuem para a ampliação das explicações sobre os fenômenos da natureza, para o entendimento e o questionamento dos diferentes modos de nela intervir e, ainda, para a compreensão das mais variadas formas de utilizar os recursos naturais.

Nessa perspectiva, o volume 2 do e-book “Ciências da Vida: Estudo das Plantas, Animais e Seres Humanos” é publicado com oito capítulos com uma série de investigações e contribuições nas diversas áreas de conhecimento que interagem com as Ciências da Vida. Os autores compartilham dados resultantes de pesquisas, formação profissional, relatos de experiências, ensaios teóricos e revisões da literatura de diversas áreas relacionadas às Ciências da Vida. É importante destacar sua integração com a saúde humana.

Agradecemos aos autores pelas contribuições que tornaram essa edição possível, e juntos, convidamos os leitores para desfrutarem as produções desta obra. Tenham uma ótima leitura!

Clécio Danilo Dias da Silva
Danyelle Andrade Mota

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

FITOTERÁPICOS: ENTRAVES E ADVENTOS DA REGULAMENTAÇÃO

Débora Dolores Souza da Silva Nascimento

Aline Silva Ferreira

Alessandra Cristina Silva Barros

Emerson de Oliveira Silva

Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa

Natália Millena da Silva

Leslie Raphael de Moura Ferraz

Janaína Barbosa Machado

Larissa Araújo Rolim

Mônica Felts de La Roca Soares

Rosali Maria Ferreira da Silva

Pedro José Rolim Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207071>

CAPÍTULO 2..... 11

POTENCIAIS FARMACOLÓGICOS DE ESPÉCIES DE *Solanum* L.

Márcia Vieira de Sousa

Loane Costa Sampaio

Mariana Gomes Adriano

Sandy Karine da Silva Leão

Grazielly Santos da Silva


Ângela Celis de Almeida Lopes

Lidiane de Lima Feitoza

Artemisa Nazaré Costa Borges Martins

Regina Lúcia Ferreira Gomes

Lívia do Vale Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207072>

CAPÍTULO 3..... 23

MACELA, UMA PLANTA MEDICINAL, RICA EM FLAVONOIDES: REVISÃO DE USOS POPULARES E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Tanize Louize Milbradt


Giovana Barichello Pivetta

Verônica Farina Azzolin

Nathália Cardoso de Afonso Bonotto

Ivana Beatrice Mânica da Cruz

Fernanda Barbisan

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207073>


CAPÍTULO 4..... 43

AÇÕES SINÉRGICAS ENTRE OS COMPONENTES DO CHÁ DE AYAHUASCA E ANTIDEPRESSIVOS

Sueli Mendonça Netto

Gláucia Guimarães Amaral

Orlando Vieira de Sousa


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207074>

CAPÍTULO 5..... 59

O USO DO GINKGO BILOBA NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Larissa Kalyne Gomes Barros

Joao Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207075>

CAPÍTULO 6..... 65

HANSENÍASE NO BRASIL

Danielle Freire Goncalves

Milena Brandao Rios

Julia Fernanda Gouveia Costa

Iara Priscila Inacio de Freitas

Samantha Costa de Sousa

Tainá Ferreira Soares

Adriane Nunes de Jesus Melo

Ivana Maria Herenio dos Santos

Tonny Venâncio de Melo


Walker Alves Costa

Thais de Carvalho Costa

Maria Gabriel Rocha Leão

Mercia Rodrigues Lacerda

Mercia Pontes Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207076>


CAPÍTULO 7..... 70

**ADENOCARCINOMA MAMÁRIO TUBULAR SIMPLES EM *Rattus norvegicus* FÊMEA –
RELATO DE CASO**

Áster Patricia Kerschr Bento

Luis Gustavo Picorelli de Oliveira

Eduardo Augusto Lyra Villela


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207077>

CAPÍTULO 8..... 79

**GAMETOGÊNESE E FERTILIZAÇÃO: MECANISMOS FUNDAMENTAIS PARA A
REPRODUÇÃO**

Ivina Rocha Brito

Livia Schell Wanderley

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0982207078>

SOBRE OS ORGANIZADORES 94

ÍNDICE REMISSIVO..... 95

CAPÍTULO 1

FITOTERÁPICOS: ENTRAVES E ADVENTOS DA REGULAMENTAÇÃO

Data de aceite: 04/07/2022

Débora Dolores Souza da Silva Nascimento

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Aline Silva Ferreira

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco

Alessandra Cristina Silva Barros

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco

Emerson de Oliveira Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Natália Millena da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Leslie Raphael de Moura Ferraz

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Janaina Barbosa Machado

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Larissa Araújo Rolim

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-PE

Mônica Felts de La Roca Soares

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Rosali Maria Ferreira da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Pedro José Rolim Neto

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco

RESUMO: O Brasil apresenta uma ampla biodiversidade de espécies vegetais, grande parcela classificada como plantas medicinais. Porém, apesar da existência de recursos naturais para o desenvolvimento de produtos à base de plantas, a grande maioria dos medicamentos são obtidos pela indústria de química fina do exterior. Nesse contexto, as indústrias de fitoterápicos nacionais podem diminuir essa dependência internacional. Entretanto, o desenvolvimento desse segmento necessita de políticas de incentivo sustentável e de políticas para formalização de registro, tendo em vista, a grande peculiaridade desses produtos quanto, eficácia e segurança. Dessa forma o objetivo desse trabalho foi identificar os desafios e adventos da regulamentação dos fitoterápicos no Brasil. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva, que utilizou artigos e legislações obtidos das bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, publicados de 2001 a 2019. As especificações para controle do registro de fitoterápicos no Brasil foram elaboradas por diferentes entidades governamentais ao longo

dos anos, como: a portaria do congresso (22/1967), o decreto do ministério da saúde (06/1995), a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (2006), o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (2008), a Política Nacional de Práticas Interativas e Complementares no SUS e as resoluções da diretoria colegiada (nº 17/2000, nº 48/2004, nº RDC 14/2010 e nº RDC 26/2014). Além das exigências regulatórias o desenvolvimento de um produto a base de plantas exige ajustes na cadeia produtiva para oferecer produtos com eficácia e segurança. Então embora a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos seja rodeada de entraves e desafios que ainda precisam ser superados, ela evoluindo nos últimos anos.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamento fitoterápico, legislação brasileira, plantas medicinais.

ABSTRACT: Brazil has a wide biodiversity of plant species, a large portion classified as medicinal plants. However, despite the existence of natural resources for the development of herbal products, the vast majority of medicines are obtained by the fine chemical industry from abroad. In this context, the national herbal medicine industries can reduce this international dependence. However, the development of this segment requires sustainable incentive policies and policies to formalize registration, in view of the great peculiarity of these products in terms of efficiency and safety. Thus, the objective of this work was to identify the challenges and advent of the regulation of herbal medicines in Brazil. This is a descriptive bibliographic search, which used articles and legislation obtained from the Scielo, PubMed and Google Scholar databases, published from 2001 to 2019. The specifications for the control of the registration of herbal medicines in Brazil were prepared by different government entities throughout over the years, such as: the Congress Ordinance (22/1967), the Ministry of Health Decree (06/1995), the National Policy for Medicinal Plants and Herbal Medicines (2006), the National Program for Medicinal Plants and Herbal Medicines (2008), the National Policy of Interactive and Complementary Practices in SUS and the resolutions of the collegiate board (nº 17/2000, nº 48/2004, nº RDC 14/2010 and nº RDC 26/2014). In addition to regulatory requirements, the development of a plant-based product requires adjustments to the production chain to offer products efficiently and safely. So although the regulation of herbal medicines is surrounded by obstacles and challenges that still need to be overcome, it has evolved in recent years.

KEYWORDS: Herbal medicine, Brazilian legislation, medicinal plants.

INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta uma biodiversidade inigualável a qualquer outro país, isto ocorre devido a sua localização geográfica que dispõem de variações climáticas que proporciona o aparecimento de biomas distintos. Consequentemente, é abundante o número de espécies vegetais no Brasil, dentre as espécies vegetais existentes no Brasil, uma grande parcela é classificada como plantas medicinais. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), plantas medicinais são espécies vegetais utilizadas para fins terapêuticos (CARVALHO et al., 2018; DUTRA et al., 2016; RATES, 2001).

Apesar da existência de numerosas espécies vegetais no Brasil, pouco se sabe sobre

suas aplicações na medicina tradicional, uma vez que, a transmissão do conhecimento popular se deu de forma oral pelos povos antigos (ALVES, 2013; CARVALHO et al., 2018; RATES, 2001). Pouco foi documentado, dificultando a exploração desse recurso terapêutico. O ato de documentar foi executado principalmente por expansionistas e naturalistas estrangeiros, sendo estes relatos publicados em livros que deram início as primeiras informações sobre o uso popular das plantas medicinais no Brasil (ALVES, 2013).

Esses relatos documentados foram de grande valia para que os passos iniciais voltados para o conhecimento e desenvolvimento desses produtos e a partir disso houve o surgimento de compêndios oficiais, como a farmacopeia brasileira. No entanto, apesar da existência de recursos naturais para o desenvolvimento de produtos à base de plantas, no Brasil a grande maioria dos medicamentos são obtidos pela indústria de química fina do exterior, desencadeando grande dependência em relação aos insumos necessários para fabricação de medicamentos (CARVALHO et al., 2018; RATES, 2001).

Outro fator importante é que grande parte dos fitoterápicos registrados no Brasil são produzidos a partir de espécies exóticas à flora brasileira. Há 359 licenças de produtos a base de plantas no Brasil, porém 101 espécies de plantas registradas como ativas em fitoterápicos, sendo apenas 39 representantes de espécies nativas, adaptadas ou cultivadas, esse fato pode está relacionado a maior quantidade de pesquisas e documentações sobre espécies exóticas (CARVALHO et al., 2018).

Nesse contexto, as indústrias de fitoterápicos nacionais surgem como uma alternativa para diminuir essa dependência internacional. As plantas medicinais deste ponto constituem uma importante fonte de inovação em saúde, fortalecendo a produção e desenvolvimento a partir da exploração sustentável da ampla biodiversidade brasileira (BRASIL, 2016; CARVALHO et al., 2018; RATES, 2001).

Entretanto, o desenvolvimento desse segmento necessita de políticas de incentivo sustentável e de políticas para formalização de registro, tendo em vista, a grande peculiaridade desses produtos quanto eficácia e segurança. Dessa forma o objetivo desse trabalho foi identificar os desafios e adventos da regulamentação dos fitoterápicos no Brasil.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica do tipo descritiva, através da busca por artigos científicos e legislações nas bases de dados: Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes descritores na pesquisa da literatura científica: legislação de fitoterápicos, medicamentos fitoterápicos, plantas medicinais, desafios da regulamentação de fitoterápicos. Como critérios de inclusão foram selecionados os artigos e legislações que abordassem o objetivo do estudo, publicados em português e inglês no período de 2001 a 2019.

HISTÓRICO E PERSPECTIVAS

Historicamente as especificações para controle do registro de fitoterápicos no Brasil foram elaboradas por diferentes entidades governamentais como portaria do congresso (22/1967), decreto do ministério da saúde (06/1995), e resoluções da diretoria colegiada (RDC 17/2000, RDC 48/2004, RDC 14/2010 e RDC 26/2014) (BRASIL, 2016; CARVALHO et al., 2011).

Essas especificações de registro vêm sendo reformuladas para atender a demandas públicas e empresariais, baseando-se nas práticas internacionais e em características do mercado brasileiro, buscando facilitar o acesso seguro e uso racional de plantas e dos produtos a base destas pela população brasileira (BEZERRA CARVALHO et al., 2014; CARVALHO et al., 2018; GUIMARÃES CACCIA-BAVA et al., 2017).

ARDC nº 26 de 2014 da ANVISA dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, diferenciando os produtos a base de plantas em duas categorias quanto seu registro. Ou seja, os medicamentos fitoterápicos são obtidos pelo uso exclusivo de matéria prima vegetal tendo como base para seu uso seguro e eficaz, os estudos clínicos. Enquanto que os produtos tradicionais fitoterápicos também são obtidos pelo uso exclusivo de matéria prima vegetal, porém sua segurança e eficácia estão consolidados pelo uso tradicional descrito na literatura técnico/científica, com um período de pelo menos 30 anos de eficácia e segurança comprovada, ou por meio de notificação simplificada quando a espécie apresenta monografia na comunidade europeia (CARVALHO et al., 2011, 2018; GUIMARÃES CACCIA-BAVA et al., 2017).

Além das exigências regulatórias o desenvolvimento de um produto a base de plantas exige ajustes na cadeia produtiva para oferecer produtos com eficácia e segurança. A padronização torna-se uma prática importante para o desenvolvimento de produtos com eficácia e segurança, estabelecendo requisitos para garantir qualidade ao processo de fabricação desses produtos, proporcionando perfil fitoquímico esperado com atividade biológica efetiva e minimizando ocorrência de reações adversas pelo uso de produtos de origem natural (CARVALHO et al., 2011, 2018; GUIMARÃES CACCIA-BAVA et al., 2017).

Para compreender o segmento dos fitoterápicos e seus entraves para registro, é necessário conhecer o histórico de descobertas e usos tradicionais das plantas medicinais pela população, destacando a importância de tais acontecimentos com impactos nos dias atuais.

O uso de plantas medicinais a partir de conhecimentos farmacêuticos empíricos como terapia alternativa para o tratamento de doenças é tão antigo quanto a raça humana, com registros em períodos antes de Cristo. No entanto, apenas no século XIX foram iniciados os estudos em busca dos compostos ativos presentes nas plantas com o isolamento da morfina da *Papaver somniferum*, em 1806, por Friedrich Serturmer e a concepção da primeira droga como conhecemos hoje (DUTRA et al., 2016).

Sendo assim, a partir do isolamento da morfina iniciou-se uma busca pela identificação de outros derivados de plantas com a identificação de alguns compostos como: a cafeína (1820) da *Coffea arábica*, a codeína (1824) da *Papaver somniferum* (papoula) (1824), a atropina (1831) isolada de *Atropa belladonna*, a salicina (1832) da *Salix alba*, o curare (1943) onde as substâncias que o compõe podem ser extraídas da *Chondrodendron tomentosum* (1848) e da *Papaver somniferum*, a digoxina (1869) da *Digitalis lanata*, entre outras (DUTRA et al., 2016).

Dessa maneira, o marco histórico no desenvolvimento da indústria farmacêutica global aconteceu com a descoberta da salicina, por Rafaele Piria, uma substância analgésica e antipirética. A salicina sofreu duas modificações estruturais, a primeira (1839) que originou o ácido salicílico utilizado no tratamento da artrite reumatoide, e a segunda realizada por Fleix Hoffman (1897) produziu a aspirina (ácido acetilsalicílico) que resultou na primeira patente na área de medicamentos e no nascimento da poderosa indústria farmacêutica, Bayer, na Alemanha (DUTRA et al., 2016).

Dessa forma, o interesse por produtos naturais aumentou significativamente em todo mundo, principalmente pelos fitoterápicos que são os medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente matérias primas ativas vegetais (BRASIL, 2016). Essa afeição é especialmente verificada nos países desenvolvidos, principalmente em alguns países europeus como Alemanha e França, e os Estados Unidos, mas também em países asiáticos como a China e a Índia, que apresentam relevante tradição no uso das plantas. Como o uso do ginseng pelos chineses e a medicina Ayurvédica aplicada pelos indianos (ALVES, 2013; CARVALHO et al., 2018; RATES, 2001).

No entanto, a revolução industrial e o desenvolvimento da química orgânica favorecem uma predileção por produtos sintéticos para tratamento farmacológico. As modificações estruturais nas moléculas químicas possibilitando a produção de fármacos potencialmente mais ativos e seguros, bem como a capacidade de obtenção de produtos puros e a elevação do poder econômico das indústrias farmacêuticas proporcionaram essa preferência pelos produtos de origem sintética (RATES, 2001).

Além disso, o novo modo de vida da sociedade industrializada dissocia a ciência da cultura supersticiosa e religiosa, que associava o uso de produtos naturais ao tratamento da doença e benefício a saúde. E as drogas derivadas dos recursos naturais passam a ser vinculadas como opção para pessoas com baixa escolaridade ou de baixa renda, ou simplesmente são parte de uma superstição religiosa sem valor farmacológico (CRESTANELLO ARGENTA et al., 2011; RATES, 2001).

A medicina convencional, no entanto, vem perdendo espaço nos últimos anos para as terapias alternativas, especialmente para o uso terapêutico de derivados de plantas. Essa retomada de interesse pelas drogas de origem vegetal reflete a insatisfação da população resultante dos efeitos colaterais e das terapias ineficazes causadas muitas vezes pelo uso abusivo e/ou incorreto das drogas sintéticas. Além desses fatores, a falta de acesso de

uma grande parcela da população ao tratamento farmacológico convencional, assim como a associação da medicina popular com a consciência ecológica, que os produtos naturais “não oferecem riscos” levam a essa preferência pelo uso de fitoterápicos (CRESTANELLO ARGENTA et al., 2011; RATES, 2001).

A fitoterapia movimentou o mercado mundial de OTCs, sendo bem estabelecida nos países do leste (China e Índia), bem como nos países europeus onde apresentam 50% de suas vendas realizadas através de prescrição médica (CARVALHO et al., 2014; RATES, 2001). Em algumas áreas, como a oncologia, os fitoterápicos representam cerca de 60% dos medicamentos terapêuticos disponíveis no mercado, sendo, portanto, a sua importância no setor farmacológico, reconhecida pela OMS que considera a fitoterapia como alternativa em seus programas de saúde (DUTRA et al., 2016).

A indústria de fitoterápicos constitui uma importante fonte de inovação em saúde, pois possibilita a exploração da rica biodiversidade presente nos diferentes biomas globais, logo, representa uma excelente alternativa no âmbito do desenvolvimento sustentável. Diante da rica biodiversidade brasileira, o fortalecimento do setor de produção nacional de fitoterápicos viabiliza, além da geração de valor dos produtos fitoterápicos, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRASIL, 2016; DUTRA et al., 2016; CACCIA-BAVA et al., 2017; HASENCLEVER et al., 2017).

O desenvolvimento dessa cadeia a partir da extensa flora brasileira amplia as opções terapêuticas ofertadas aos usuários do sistema único de saúde (SUS), bem como, possibilita uma melhor acessibilidade da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, com uso racional. Sendo assim, o Brasil empreende esforços para estimular estudos de plantas medicinais e a capacitação de mão de obra qualificada em pesquisa (CARVALHO et al., 2011; DUTRA et al., 2016; CACCIA-BAVA et al., 2017; HASENCLEVER et al., 2017).

A partir disso, em 2006 o governo brasileiro definiu algumas políticas públicas como a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, através do decreto nº 5.813 de 2006 que resultou no Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) aprovado por meio da portaria interministerial nº 2.960 de 2008. O PNPMF propõe a inserção dos fitoterápicos e dos serviços relacionados à fitoterapia no SUS em consonância com as diretrizes da Política Nacional de Práticas Interativas e Complementares no SUS (PNPIC) (BRASIL, 2016; CARVALHO et al., 2011; CACCIA-BAVA et al., 2017).

Através do PNPMF o governo estimula a promoção e o reconhecimento das práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais e remédios caseiros. A observação cuidadosa do uso dos recursos naturais pela população é a estratégia mais comum, conhecida como etnobotânica ou etnofarmacologia, utilizada na seleção de planta para o desenvolvimento de um medicamento. Por meio da observação do procedimento de preparo, por exemplo, é possível colher informações sobre o melhor método de extração. Entretanto, os conceitos de saúde ou doença de cada grupo étnico devem ser respeitados,

pois os sinais e sintomas precisam ser interpretados e relacionados aos conceitos médicos ocidentais para que o estudo seja direcionando para uma propriedade terapêutica específica (RATES, 2001).

O PNPMF viabiliza a construção e o aperfeiçoamento do marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de fitoterápicos, proporcionando a adesão das boas práticas de cultivo, manipulação e produção desses produtos, bem como a inclusão da agricultura familiar nessa cadeia produtiva. Esse programa possibilita também o desenvolvimento de instrumentos tecnológicos e inovação nas diferentes etapas da cadeia produtiva propiciando a formação técnico-científica e a qualificação do setor de fitoterápicos (BRASIL, 2016; CARVALHO et al., 2014; HASENCLEVER et al., 2017; RATES, 2001).

Sendo assim, através do uso sustentável da biodiversidade a fitoterapia promove ampliação da atenção terapêutica, a valorização e preservação do conhecimento tradicional, bem como o desenvolvimento de toda cadeia produtiva. No entanto, apesar da biodiversidade brasileira, do grande interesse da população no uso da medicina tradicional e da PNPMF o mercado brasileiro de fitoterápicos ainda é muito modesto (BRASIL, 2016; DUTRA et al., 2016; CACCIA-BAVA et al., 2017; HASENCLEVER et al., 2017).

USO DE FITOTERÁPICOS NO SUS

O Brasil possui cerca de 46.096 espécies de plantas em mais de nove ecossistemas diferentes. Apesar da tradição de uso e aceitação de medicamentos plantas da população brasileira, o número de produtos fitoterápicos no país é pequeno quando comparado outras nações (CARVALHO et al., 2018).

No Brasil, os medicamentos fitoterápicos são passíveis de registro e os produtos tradicionais fitoterápicos são passíveis de registro ou notificação pela ANVISA. Contudo, existem desafios para o desenvolvimento pleno de fitoterápicos no Brasil, o maior desafio, pelo lado da oferta, é a construção de uma regulação que harmonize os interesses de uma extensa cadeia produtiva, desde o cultivo das plantas, manejo sustentável, pesquisa e o desenvolvimento (P&D), a produção, distribuição até o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Pelo lado da demanda, os maiores desafios são: a definição de elementos suficientes de caracterização dos produtos (formas de apresentação, dosagem, etc) publicados na Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos, a compra do SUS destes medicamentos e sua inclusão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2016; CARVALHO et al., 2018).

Como exemplo, podemos citar o número de medicamentos fitoterápicos e tradicionais fitoterápicos presentes na RENAME de 2017 como parte do componente básico da assistência farmacêutica em comparação com o quantitativo de medicamentos de princípios ativos isolados. Na relação podemos contar com apenas 12 medicamentos fitoterápicos distribuídos em diversas formas farmacêuticas. Contudo, mesmo

permanecendo os 12 medicamentos fitoterápicos das edições 2012 e 2014 da RENAME, uma importante modificação é que na versão 2017 a coluna concentração/composição apresenta a quantidade de marcador para cada fitoterápico. Assim, em alguns casos o valor do marcador refere-se à dose diária e, em outros, como concentração por forma farmacêutica. As informações poderão facilitar o processo de aquisição pelos municípios e estados, por apresentar para cada fitoterápico uma concentração, o que não constava nas versões anteriores da RENAME (MS, 2017).

Determinados estudos da literatura mostram que a distribuição de medicamentos fitoterápicos em atenção básica se dá em sua maioria em municípios mais populosos e com melhores condições sociais e econômicas. (CACCIA-BAVA et al., 2017).

MARCO REGULATÓRIO

A regulamentação brasileira dos medicamentos fitoterápicos vem evoluindo desde 2010 no processo de harmonização internacional resultando na publicação do novo marco regulatório, a RDC nº 26 de 2014, que veio para harmonizar a regulação dos fitoterápicos com outras regulamentações comuns a todos os medicamentos licenciados no Brasil, tendo como base o pilar da segurança, eficácia e controle de qualidade, possuindo regulações específicas para a metodologia que deve ser utilizada (CARVALHO et al., 2018).

A RDC nº 26 de 2014 veio detalhar e ampliar o arsenal de informações sobre a inserção de produtos tradicionais fitoterápicos como alternativa terapêutica. Parâmetros para o licenciamento em forma de notificação simplificada foram detalhados como: a necessidade de demonstrar a segurança do uso documentado na literatura por 30 anos ou mais, não envolver uma via injetável ou oftálmica para a administração dessas medicações, espécies de plantas tradicionais com grupos químicos de risco conhecidos em concentrações acima dos limites seguros não podem ser licenciado no Brasil. Todas essas informações visando a qualidade do produto tradicional fitoterápico que será lançado no mercado, além de garantir um uso mais seguro e eficaz para os usuários (CARVALHO et al., 2018).

Dentro dos pontos negativos encontrados está a falta de padronização do grau de concentração dos extratos e a ausência de uma normativa mais clara e específica para controle e fiscalização de espécies vegetais utilizadas na fabricação de fitoterápicos. Esta é a principal dificuldade de relacionamento com os fornecedores, ou seja, a demanda. Em consequência, as empresas precisam analisar inicialmente a amostra quando recebida e depois na entrega do produto. A RDC nº 26 de 2014 da ANVISA ainda foca na qualidade do produto final e não na dos fornecedores, o que obriga as empresas produtoras dos produtos finais a terem a responsabilidade deste controle, devido a uma baixa qualidade nos insumos naturais utilizados e a na falha regulação deste setor (HASENCLEVER et al., 2017).

Além disso, há uma insegurança em relação às normas, que mudam e são alteradas frequentemente e não são consideradas com o mesmo rigor pelo conjunto de seus analistas, nos quais falta qualificação técnica. A falta de clareza desmotiva a pesquisa e o empenho das indústrias em trabalhar com um portfólio fitoterápico. Dessa forma, a regulação é considerada um dos principais entraves do setor, o que impacta diretamente no registro de fitoterápicos (HASENCLEVER et al., 2017).

Recentemente entrou em vigor a RDC nº 235 de 2018 que regulamenta o controle de resíduos agrotóxicos em medicamentos fitoterápicos, ou seja, o objetivo dessa nova resolução é controlar a utilização de resíduos agrotóxicos nos medicamentos produzidos a partir de plantas medicinais, mostrando assim a atuação da ANVISA perante o cenário conturbado de regulamentação existente, que permitia várias brechas quanto a essa produção, tornando mais rigorosa, com maior controle de qualidade e mais segura na produção (BRASIL, 2018; HASENCLEVER et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se dessa forma que a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos é rodeada de entraves e desafios que ainda precisam ser superados, porém que vem evoluindo bastante nos últimos anos tendo como um dos principais motivos a busca da sociedade contemporânea por produtos de origem natural. O estruturamento legislativo desse setor pode trazer ganhos em vários aspectos, como no econômico pelo desenvolvimento da indústria de medicamentos nacional favorecendo o desenvolvimento financeiro do país, no social pela disponibilização de medicamentos naturais para o SUS, a menor custo, com maior eficácia e segurança, no ambiental pelo aumento do plantio das espécies de interesse e na pesquisa pelo desenvolvimento de novos medicamentos e conhecimento de mais espécies.

REFERÊNCIAS

ALVES, L. F. Produção de Fitoterápicos no Brasil: História, Problemas e Perspectivas. **Rev. Virtual Quim**, v. 5, n. 3, p. 450–513, 2013.

BEZERRA CARVALHO, A. C. et al. Regulation of herbal medicines in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 158, p. 503–506, 2 dez. 2014.

BRASIL. **Política e Programa nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 1.ª ed. Brasília: [s.n.].

BRASIL. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 235, DE 20 DE JUNHO DE 2018. Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e pr**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3086248/%281%29RDC_235_2018_.pdf/212042f1-59bb-4053-8f5e-90a80d23250e>. Acesso em: 15 maio. 2019.

CARVALHO, A. C. B. et al. Regulation of herbal medicines in Brazil: advances and perspectives. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 3, p. 467–473, set. 2011.

CARVALHO, A. C. B. et al. Regulation of herbal medicines in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 158, n. Part B, p. 503–506, 2014.

CARVALHO, A. C. B. et al. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 29–35, 2018.

ARGENTA, S.C. et al. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência medicinal plants: popular culture versus science. **Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI**, v. 7, n. 12, p. 51–60, 2011.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 2016.

CACCIA-BAVA, M.C.G.G. et al. Disponibilidade de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais nas unidades de atenção básica do Estado de São Paulo: resultados do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 5, p. 1651–1659, 2017.

HASENCLEVER, L. et al. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2559–2569, 2017.

MS. Ministério da saúde. **Publicada a Rename 2017. Veja o que mudou para fitoterápicos.** Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/sas/1334-fitoterapicos-noticias/29538-publicada-a-rename-2017-veja-o-que-mudou-para-fitoterapicos>>. Acesso em: 18 maio. 2019.

RATES, S. M. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, n. 5, p. 603–613, 2001.

CAPÍTULO 2

POTENCIAIS FARMACOLÓGICOS DE ESPÉCIES DE *Solanum L.*

Data de aceite: 04/07/2022

Márcia Vieira de Sousa

Programa de Pós-Graduação em Agronomia,
Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8494177555416226>

Loane Costa Sampaio

Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4588999779826106>

Mariana Gomes Adriano

Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8658374276692748>

Sandy Karine da Silva Leão

Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3551670897539343>

Grazielly Santos da Silva

Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4897171382048099>

Ângela Celis de Almeida Lopes

Departamento de Fitotecnica, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2718756494613870>

Lidiane de Lima Feitoza

Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5456816132715008>

Artemisa Nazaré Costa Borges Martins

Instituto Federal do Maranhão, Campus
Buriticupu
Buriticupu, Maranhão, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1247048933858936>

Regina Lúcia Ferreira Gomes

Departamento de Fitotecnica, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6938362260541348>

Lívia do Vale Martins

Departamento de Biologia, Universidade
Federal do Piauí
Teresina, Piauí, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4724630636740677>

RESUMO: *Solanum L.* (Solanaceae) possui uma ampla biodiversidade de espécies silvestres consideradas reservatórios medicinais naturais. Nesse contexto, esta revisão objetiva descrever e atualizar as principais propriedades antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória e anticâncer de extratos, frações e compostos químicos de diferentes espécies do gênero. Pela compilação das informações acerca do tema, foi possível elencar as diferentes concentrações de extratos, partes fracionadas e compostos químicos isolados da casca, folha, fruto e semente de espécies de *Solanum* que apresentaram ação

comprovada sobre bactérias e fungos patogênicos. Enzimas e metabólitos específicos de *Solanum* spp., como a Superóxido Dismutase e esteroides, estão envolvidos nas vias de defesa frente à infecção/ inflamação. Adicionalmente, componentes químicos de *Solanum*, como a degalactotigonina e a saponina b, demonstraram atividades citotóxica e apoptótica contra células cancerígenas. As espécies silvestres de *Solanum* representam, portanto, um reservatório natural para o desenvolvimento de drogas e potenciais abordagens terapêuticas contra uma ampla gama de doenças provocadas por microorganismos previamente descritos e emergentes.

PALAVRAS-CHAVE: *Solanum*, Espécies silvestres, Propriedades farmacológicas.

PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF *Solanum* L. SPECIES

ABSTRACT: *Solanum* L. (Solanaceae) shows a wide range of wild species considered as natural and medicinal reservoirs. In this sense, this review aims to describe and update the main antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory, and anticancer properties of extracts, fractions and chemical compounds of different species of this genus. By compiling the information about the subject, it was possible to list the different extract concentrations, extract fractions, and chemical compounds isolated by the peel, leaf, fruit and seed of *Solanum* species that showed activity against pathogenic bacteria and fungi. Enzymes and specific metabolites of *Solanum* spp., as Superoxide Dismutase and steroids, are involved in the defense pathways against infection/ inflammation. Additionally, chemical compounds of *Solanum*, as degalactotigonin and saponin b, showed cytotoxic and apoptotic activities against cancer cells. Therefore, the wild *Solanum* species represent a natural reservoir for drug development and potential therapeutic approaches against a broad range of diseases caused by previously described and emergent microorganisms.

KEYWORDS: *Solanum*, Wild species, Pharmacological properties.

1 | INTRODUÇÃO

O gênero *Solanum* L., pertencente à família Solanaceae Juss., possui cerca de 1.200 espécies domesticadas, nativas e silvestres com ampla distribuição mundial (XAVIER e PARAJMIT, 2016; KNAPP et al., 2019). Apesar de ser um dos maiores gêneros dentro da família, apenas pequenos membros possuem importância socioeconômica mundial, como o tomate e a batata, *Solanum lycopersicum* L. e *S. tuberosum* L., respectivamente (GAGNON et al., 2021). A maioria das espécies nativas e silvestres, que apresentam importância nutricional, ambiental (CUENCA et al., 2020) e farmacológica (PENG et al., 2017) é, contudo, pouco explorada e estudada cientificamente.

As propriedades farmacológicas de *Solanum* spp. evidenciam o seu potencial medicinal por meio dos inúmeros compostos bioativos. Esses metabólitos e compostos fitoquímicos estão envolvidos nas atividades biológicas e nas vias inflamatórias em resposta a infecções provocadas por micro-organismos patogênicos, como vírus, fungos e bactérias (KAUANDA e ZANG, 2019; ADETUTU e OLUKOREDE, 2021). Os compostos orgânicos presentes nas espécies de *Solanum* também são candidatos putativos no combate ao

câncer, apresentando mecanismos de controle das células cancerosas pela citotoxicidade (CHURYIAH CHURYIAH et al., 2020), diminuição da proliferação celular (MONTAGNER et al., 2020), bem como o processo de indução à apoptose em células cancerígenas (CHAM, 2020).

Diante da reconhecida importância das espécies do gênero e a fim de enfatizar o potencial farmacológico e terapêutico das espécies silvestres negligenciadas e pouco exploradas de *Solanum*, esta revisão de literatura visa reunir e contextualizar os papéis antibacteriano, antifúngico, anti-inflamatório e anticancerígeno das substâncias bioativas encontradas nas espécies do gênero, sobretudo nas espécies nativas e silvestres de *Solanum*.

21 O GÊNERO SOLANUM

A família Solanaceae possui cerca de 3.000-4.000 espécies, divididas em 90 gêneros, que apresentam grande importância socioeconômica mundial (GEBHARDT, 2016; GANAIE et al., 2018). Cerca de metade das espécies da família está incluída em *Solanum* (antigo gênero *Lycopersicon*), gênero hiperdiverso genética e morfologicamente, com cerca de 1.200 espécies que ocupam diversos habitats (desde desertos a florestas tropicais), hábitos (árvores a pequenas ervas anuais) e morfologia (ampla variação de frutos e flores) (KNAPP et al., 2019; LONDONO et al., 2020).

Apesar do grande número de espécies, apenas pequenos membros da família possuem importância socioeconômica mundial, como o tomate, a batata e a berinjela, consideradas as três culturas básicas do gênero e bastante exploradas do ponto de vista genético, molecular, citogenético e agrônomo (GAGNON et al., 2021). Além disso, o gênero possui representantes com importância nutricional (BULIGARME et al., 2018), ambiental (CUENCA et al., 2021), ecológica (NETO et al., 2013) e farmacológica (SAKAH e ZHANG, 2019).

De acordo com Kauanda e Zang (2019), já foram isolados cerca de 670 constituintes químicos de espécies do gênero. Diversos estudos têm demonstrado as atividades biológicas dos componentes químicos de *Solanum* em ensaios contra micro-organismos patogênicos (ALAJMI et al., 2018; SENIZZA et al. 2021), elementos causadores de inflamação (ADETUTU e OLUKOREDE, 2021) e câncer (CHURIAH CHURIAH et al., 2020). Pesquisas também reportam o potencial dos compostos bioativos contra agentes relacionados a doenças parasitárias, diabetes, hipertensão e depressão (revisado por KAUANDA e ZANG, 2019).

As espécies silvestres de *Solanum*, negligenciadas e pouco estudadas, são consideradas, por outro lado, reservatórios naturais e fontes de compostos bioativos, com grande potencial para o desenvolvimento de medicamentos utilizados no tratamento de uma ampla gama de doenças provocadas por microorganismos previamente descritos na

literatura, bem como microorganismos emergentes.

2.1 Potencial medicinal

As plantas são fontes naturais de moléculas bioativas. Em *Solanum*, já foram isoladas cerca de 670 moléculas bioativas em diferentes espécies, como: saponinas estereoidais, alcaloides estereoidais, glicosídeos, terpenos, flavonoides, lignanos, esteróis, componentes fenólicos, esteróis, cumarinas, cumarinolignoides, ácidos graxos e éteres (revisado por Kauanda e Zang, 2019). As atividades biológicas já foram reportadas para alguns desses compostos. Alcaloides e terpenos, por exemplo, são descritos na literatura como biomoléculas com ação antioxidante, anti-inflamatória e anticâncer (VENKATESH et al., 2014). As ações antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e anticâncer de *Solanum* spp. serão abordadas nas seções a seguir.

2.1.1 Propriedade antibacteriana

Bactérias patogênicas são agentes biológicos que causam desde infecções simples a doenças mais severas (ZIEBUR et al., 1999). A resistência bacteriana a medicamentos aumenta a patogenicidade desses micro-organismos (WALSH, 2000). Nesse contexto, novos produtos são necessários para o desenvolvimento de drogas eficazes contra diferentes tipos de bactérias, principalmente contra as bactérias resistentes.

O potencial antimicrobiano das espécies de *Solanum* foi demonstrado no estudo de Rajalakshmi e Vallivittan (2017). Os extratos clorofórmios (1000 µg/ml) das diferentes partes de *S. virginianum* L. (casca, folha, baga e flores) tiveram efeito significativo sobre o crescimento de *Salmonella typhi*, bactéria causadora da febre tifoide (KIGELL et al., 2022). Dalenogare et al. (2021) investigaram a ação dos extratos de *S. sessiliflorum* Dunal, conhecido popularmente como cubiu, fruto nativo da Amazônia, e demonstraram que as concentrações de 10 e 30 mg/mL inibem o crescimento de *Aeromonas caviae*, *Spingomonas paucimobilis* e *P. aeruginosa* bem como apresentam efeito citotóxico contra essas bactérias.

Tegegner et al. (2021) demonstraram que extratos frutíferos de *S. anguivi* Lam atuam contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Neste estudo, considerou-se como atividade antibacteriana a zona de inibição maior que 6 mm. A atividade antibacteriana sobre *S. aureus* (gram-positiva) variou de 12,5 mm a 16,75 mm na inibição da zona de crescimento, enquanto que o efeito biológico sobre *Klebsiella pneumoniae* (gram-negativa) foi de 14,5 mm. O potencial antibacteriano bucal de *Solanum* spp. também foi avaliado. Extrato alcóolico foliar (70%) de *S. paniculatum* L. e *S. xanthocarpum* (Wild) foram efetivos sobre o crescimento de diferentes patógenos orais causadores de cáries dentárias (VALERINO-DIAZ, 2018; MAHALASKMI et al., 2021).

Além dos extratos vegetais, compostos químicos isolados das plantas também

apresentam efeito antibacteriano. Solamargine, composto químico extraído do fruto de *S. mammosum* L., reduziu em 20% a produção de biofilme, nas concentrações 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$. O biofilme é um fator de virulência bacteriano, sintetizado pela *P. aeruginosa* que confere mais resistência bacteriana (CARBANILLA et al., 2021). Além disso, Solamargine na concentração de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$, reduziu em 20% a produção de pocianina, substância que causa danos aos tecidos em pacientes com fibrose cística.

Diante disso, é evidente a importância das espécies de *Solanum*, que possuem uma riqueza de metabólitos eficientes contra diferentes mecanismos das bactérias patogênicas. A prospecção de produtos eficientes e de baixo custo torna-se necessária para o combate de bactérias multirresistentes, sendo uma alternativa adicional frente aos antibióticos onerosos disponíveis.

2.1.2 Propriedade antifúngica

Os fungos patogênicos atingem um bilhão de pessoas em todo o mundo. Anualmente, cerca de 1.600.000 pessoas são acometidas por infecções provocadas por esses micro-organismos (SISCAR-LEWIN et al., 2022). Estudos sobre a atividade antifúngica das espécies silvestres de *Solanum* destacam sua relevância para a medicina, uma vez que o gênero também é fonte de compostos bioativos que inibem o crescimento de fungos patogênicos (TEKURI et al., 2019).

Estudos que avaliaram a diminuição da zona de crescimento de fungos patogênicos mostraram que *S. incanum* diminuiu a zona de crescimento de *Candida albicans* (agente etiológico da Candidíase) nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/mL, sendo esses resultados semelhantes ao do controle positivo Cloramfenicol (SAHLE e OKBATINSAE, 2017).

Harley et al. (2021) avaliaram a atividade antifúngica de *S. torvum* ShltDl sobre isolados clínicos de *C. albicans* resistentes ao Fluconazol. Para isso, avaliaram o MIC (Concentração Inibitória Mínima) das frações e componentes obtidos da espécie. Neste estudo, a fração mais ativa apresentou o MIC com variação de 0,25 - 1.00 mg/mL. A fração STF-CHCL₃ (*S. torvum* - clorofórmio), apresentou a maior atividade antifúngica entre as frações avaliadas. Esta, por sua vez, foi dividida em 5 subfrações (F1, F2, F3, F4 e F5). A subfração F5 apresentou maior atividade antifúngica sobre todos os isolados clínicos de *C. albicans* (CA1, CA2, CA3 e CA4), com o MIC variando de 0,125 - 0,250 mg/mL. Quanto à atividade biológica dos componentes isolados, o ácido 3-oxo-friedelan-20 α -oic apresentou o maior efeito inibitório contra os isolados clínicos CA1 e CA2 (MIC = 0,016) e contra as cepas CA3 e CA4 (MIC = 0,032). O ácido betulínico apresentou efeito inibitório com MIC de 0,032 mg/mL contra CA1 e CA4 e MIC de 0,064 mg/mL contra CA2 e CA3. Já o ácido oleanólico teve ação inibitória contra CA1, com MIC de 0,032 mg/mL, enquanto que o MIC de 0,064 mg/mL teve atividade antifúngica contra os demais isolados clínicos avaliados. O

ácido 3-oxo-friedelan-20 α -oic foi, por sua vez, capaz de modular *C. albicans*, tornando-o vulnerável ao Fluconazol. Os componentes isolados também inibiram a produção de biofilmes, com variação no percentual de inibição de 21 a 79%.

Alawode et al. (2018), mostraram que os extratos de hexano da casca e folha de *S. erianthum*, em todas as concentrações avaliadas (0,625; 1,25; 2,5; 5; 10 e 20 mg/ml), apresentaram atividade elevada contra *C. albicans*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum* e *Rhizopus stolonifer*. Senizza et al. (2021) também identificaram o efeito antifúngico de *S. erianthum*, bem como a ação de *S. torvum* sobre cepas de *Aspergillus* e *Penicillium*. Os extratos de *S. erianthum* e *S. torvum* tiveram ação significativa sobre todos os fungos estudados: *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. flavus*, *P. funiculosum*, *P. ochrochrolozon* e *P. ferrucosum*. Os dois extratos vegetais tiveram uma maior atividade inibitória sobre *P. funiculosum* e sobre os controles positivos (Bifonazol e Cetoconazol). *Penicillium ochrochrolozon*, resistente ao Cetoconazol, apresentou, por sua vez, sensibilidade aos extratos de *S. erianthum* e *S. torvum*.

A resistência de fungos (Harley et al., 2019), o alto custo das drogas sintéticas e a realidade de um sistema público de saúde que ainda não atende a toda uma demanda populacional reforça a importância de *Solanum* spp. como fonte de metabólitos importantes contra diversas patologias fúngicas. O gênero *Solanum* é, portanto, considerado como uma farmácia natural no combate a doenças causadas por fungos de relevância médica.

2.1.3 Propriedade anti-inflamatória

As espécies de *Solanum* sintetizam diversos fitoquímicos que atuam nas vias inflamatórias em resposta a infecções (ADETUTU e OLUKOREDE, 2021). Essa resposta inflamatória, seja aguda ou crônica, envolve a participação de monócitos, neutrófilos e macrófagos, além das células T_{reg}, parenquimais e estromais, como mediadores pró-inflamatórios, citocinas anti-inflamatórias, hormônios, microRNAs e receptores-padrão de reconhecimento (PAUL, 2012). A Figura 1 representa um esquema geral das vias de resposta à inflamação celular de extratos de espécies de *Solanum* previamente descritos na literatura.

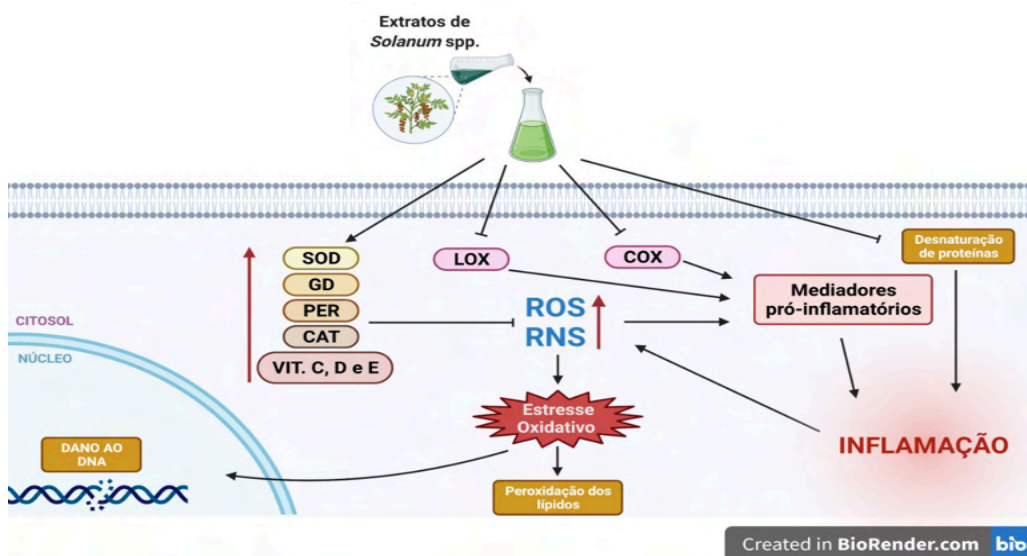


Figura 1. Modelo geral de interferência de *Solanum* spp. frente ao processo inflamatório. Os extratos podem inibir a desnaturação das proteínas (à direita), que podem levar à inflamação, além de interferir no metabolismo do ácido araquidônico, o qual pode ser metabolizado em mediadores pró-inflamatórios pelas vias LOX (Lipoxigenase) e COX (Ciclooxigenase). A inflamação também pode ser causada pelo aumento de ROS (espécies reativas de oxigênio) e RNS (espécies reativas de nitrogênio), agentes que levam ao estresse oxidativo e causam a peroxidação dos lipídios e danos ao DNA. Por outro lado, os extratos de *Solanum* spp. elevam a atividade das enzimas antioxidantes SOD (Superóxido dismutase), GD (Glutaciona dismutase), PER (Peroxidase) e CAT (Catalase), além das vitaminas C, D e E (acima, à esquerda).

A desnaturação de proteínas é uma das causas importantes da inflamação (ADETUTU e OLUKOREDE, 2021). Nas doenças reumáticas, por exemplo, a desnaturação proteica desencadeia a produção de auto-antígenos que, conseqüentemente, resulta no processo infamatório dos pacientes que sofrem dessa doença (ZHAO et al., 2008). Nesse contexto, os estudos de Adetutu e Olukored (2021) demonstraram a potencialidade anti-inflamatória do extrato foliar aquoso de *S. aeothipicum* L. (5mg/mL), em modelos *in vitro*, reduzindo o efeito inibitório da proteína albumina. Ainda, os autores demonstraram que o extrato vegetal impediu outro processo biológico da inflamação: a lise de eritrócitos. *Solanum aeothipicum* estabilizou o efeito da lise de eritrócitos, a fim de impedir a liberação de constituintes lisossomais que causam danos aos tecidos.

Kar (2019) testou o extrato aquoso de *S. torvum* na concentração 2000 mg/ml. O extrato suprimiu a resposta inflamatória provocada por carragena, inibindo a via da ciclooxigenase que, por sua vez, produz um dos mediadores inflamatórios, a prostaglandina. Morais (2020) também induziu a inflamação por carragena em pequenos roedores. Já o extrato frutífero de *S. lycocarpum* A.St.-Hill (300mg/kg) reduziu o edema de pata em ratos, por meio da diminuição da migração de neutrófilos, células de defesa envolvidas no processo inflamatório.

Benvenuti et al. (2021) analisaram o efeito anti-inflamatório de *S. diploconos* (Mart.) Bohs mediante observação do comportamento dos mediadores inflamatórios submetidos à ação dos extratos frutíferos, previamente afetados pelo pró-inflamatório LPS (lipolissacarídeo). O extrato de *S. diploconos* reduziu, de forma significativa, os níveis de NO₂ (espécie reativa de nitrogênio), TNF (fator de necrose tumoral), IL-1β e IL-6 nas concentrações de 1, 10, 100 µg/mL.

Outro mecanismo inflamatório importante ocorre por meio do estresse oxidativo (LOREPENA e HARRISON, 2017). Esse, por sua vez, pode danificar o DNA e causar a peroxidação dos lipídios, já que as espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ROS E RNS, respectivamente), superam o sistema antioxidante de proteção representado pelas seguintes enzimas e compostos: superóxido dismutase (SOD); glutathione dismutase (GD); peroxidase (PER); e vitaminas C, D e E (ver Figura 1) (MORE e MAKOLA, 2021).

A avaliação do efeito anti-inflamatório do extrato etanólico de *S. simbrifolium* Lam mostrou alta atividade da enzima SD, que reduziu o efeito oxidante dos radicais DPPH e ABTS em 52 a 80%, respectivamente, utilizando diferentes concentrações (1,95 a 125 µg/ml). Além disso, extratos de *S. simbrifolium* neutralizaram a produção de ROS induzida pela peroxidação dos lipídios, sugerindo que essa planta é um antioxidante natural, composta por fitoquímicos álcoois, ácidos carboxílicos e grupamentos amina (MORE e MARKOLA, 2021).

2.1.4 Propriedade anticâncer

O câncer é uma questão de saúde pública mundial. Apesar disso, o risco de morte ocasionada pelo câncer diminuiu 32% (3,5 milhões de mortes evitadas), do período entre 1991 e 2019 (SIEGEL et al., 2022). Essa redução pode estar associada ao avanço dos tratamentos com novas abordagens terapêuticas, bem como aos novos agentes quimioterápicos. Nesse contexto, *Solanum* spp. tem se destacado na literatura como fonte de agentes anticancerígenos naturais. Esses agentes têm potencial para serem empregados nas diferentes abordagens quimioterápicas, citotóxica e indução de apoptose, por exemplo.

Estudos acerca do potencial anti-citotóxico das espécies de *Solanum* sobre células tumorais foram realizados com extratos frutíferos de *S. nigrum* e *S. coagulans* A. Schimp ex Dunal. Esses extratos apresentaram efeitos significativos contra a citotoxicidade de hepatocarcinomas, células de câncer de mama e câncer renal (CHURIYAH CHURIYAH et al., 2020). Já extrato frutífero de *S. sessiflorum* diminuiu a proliferação de células cancerosas de cólon retal (MONTAGNER et al., 2020), enquanto que o clorofórmio de *S. erianthum* D. don teve efetividade contra os efeitos tóxicos provocados pelas linhagens celulares malignas HeLa, CaOV3 e MCF-7 (ISMAIL et al., 2021).

A saponina B, composto químico isolado de *S. nigrum*, apresentou propriedade anti-

citotóxica contra a linhagem celular cancerígena HepG2. Essa ação aconteceu por meio da regulação de vias importantes, como ativação de MAPK e mTOR. Peptídeos isolados de extratos de *S. trilobatum* L. provocaram, ainda, efeito anti-citotóxico em 75% das células tumorais de cólon de útero humano (RUPACHANDRA et al., 2021).

A terapia indutora de apoptose é, atualmente, uma abordagem-alvo para o desenvolvimento de medicamentos contra o câncer (CHAM, 2020). Em testes realizados com extrato etanólico frutífero de *S. nigrum*, foi possível observar uma diminuição da viabilidade celular tumoral, por meio da apoptose e supressão do ciclo celular em células do tipo MCF -7 (C CHURIYAH CHURIYAH et al., 2020).

Zhao et al. (2018), por sua vez, investigaram o potencial antitumoral do polissacarídeo degalactotigonina (DGT), isolado de *S. nigrum*, em células animais com osteossarcoma. O DGT induziu a apoptose de células osteossarcoma reduzindo, drasticamente, metástases das células cancerígenas tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Uma vez que algumas abordagens utilizadas no tratamento do câncer são muito agressivas, a necessidade de abordagens terapêuticas eficientes contra células cancerosas e com menores efeitos colaterais aos pacientes é cada vez mais necessária. Diante do exposto, as espécies silvestres do gênero *Solanum* são consideradas fontes anticancerígenas potenciais que podem ser futuramente empregadas nos tratamentos menos agressivos e eficazes na indução de apoptose de células de câncer.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O gênero *Solanum* é, portanto, um reservatório biológico natural de compostos orgânicos com fins medicinais e terapêuticos. Diante da sua reconhecida importância, essas espécies vegetais precisam ser mais exploradas e estudadas, sendo necessário ampliar a prospecção desses recursos vegetais para a obtenção de produtos naturais como candidatos putativos para o desenvolvimento de medicamentos e abordagens terapêuticas alternativas no combate a microorganismos patogênicos já conhecidos e/ou emergentes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEPI (6431.PGR272.56679.09042021) e à PROPESQI (PI 8559-2021), pela concessão das bolsas de estudo.

REFERÊNCIAS

ADETUTU, O.A.; OLUKOREDE, A.O. **Evaluation of in vitro anti-inflammatory potential of aqueous *Solanum aetihipiopicum* (Garden egg) leaf extract.** Journal of biomedicine and biosensor, v.1, n.1, p. 1-14, 2021.

ALAWODE, T. **Antimicrobial studies on leaf and stem extracts of *Solanum eriathum***. MRJI, v. 23, n.3, p. 1-6, 2018.

BARRY, A.L.; THORNSBERRY, C. **Suceptibility tests: difusão test procedures**. In: Balows, et al. Manual of clinical microbiology. 5ª edição Washington, DC: America society for microbiology, p. 1117 – 1125, 1991.

BENEVUTTI, L. **Anti-Inflammatory and Healing Activity of the Hydroalcoholic Fruit Extract of *Solanum diploconos* (Mart.) Bohs**. Journal of Immunology Research, v. 2018, p. 13, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1155/2021/9957451>

CARBANILHAS, B. et al. **Pharmacological validation of *Solanum mammosum* L. as an anti-infective agent: Role of solamargine**. Journal of Ethnopharmacology, v. 280, n. 114473, 2021.

CHAM, B.E. **Combination treatment with BEC and cisplatin synergistically augments anticancer activity and results in increased absolute survival**. Journal of cancer therapy, v. 11, p. 470-482, 2020.

CHURIYAH CHURIYAH et al. **The cytotoxic, apoptotic induction, and cell cycle arrest activities of *Solanum nigrum* L. ethanolic extract on MCF – 7 human breast cancer cell**. Asian Pac J Cancer Prev, v. 21, n.12, p. 3735 – 3741, 2020.

CUENCA, M. et al. **Adaptation to water and salt stresses of *Solanum pimpinellifolium* and *Solanum lycopersicum* var. *cerasiforme***. Agronomy, v. 10, p. 1169, 2020. DOI:103390/agronomy10081169

DALENOGARE, J.F. **Phytochemical Characterization, Pharmacological Properties And Toxicity of Amazonian Fruit Cubiu (*Solanum Sessiliflorum* Dunal)**. Research square, v.1, p.23, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-766797/v1>

GAGNON, E. et al. **Phylogenomic data reveal hard polytomies across the backbone of the large genus *Solanum* Solanaceae**. bioRxiv, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.436973>.

GANAIÉ, MM. **Family Solanaceae: taxonomy and modern trends**. Annals of plant science, v.7, n. 9, p. 2403-2414, 2018.

GERBHARDT, C. **The historical role of species from the Solanaceae plant family in genetic research**. Theor. Appl. Genet., v. 129, n. 12, p. 2281 – 2294, 2016.

HARLEY, B.K. et al. **Bioactive triterpenoids from *Solanum torvum* fruits with antifungal, resistance modulatory and antibiofilm formation activities against fluconazole resistant *Candida albicans* strains**. PLoS ONE, v.16, n.12: e0260956, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260956>

ISMAIL, N. ***Mallotus mollissimus* and *Solanum erianthum* Exhibit Antikinase, Antiphosphatase and Anti-Cancer Properties**. Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences, v. 11, 2021.

KAUNDA, J.S; ZHANG, Y. **The genus *Solanum*: an ethnopharmacological, phytochemical and biological properties review**. Natural products and bioprospecting, v. 9, n. 2, p. 77-137, 2019.

KAR, P.K. **Analgesic and anti-inflammatory properties of ethanolic leaf extract of plant *Solanum torvum***. World Journal of Pharmaceutical Research, v. 8, n. 11. 756, 2019.

KNAPP, S. et al. **Dichotomous keys to the species of *Solanum* L. (Solanaceae) in continental Africa, Madagascar (incl.the Indian Ocean islands), Macaronesia and the Cape Verde Island.** *PhytoKeys*, v. 127, p. 39-76, 2019. DOI: 10.3897/phytokeys.127.34326 <http://phytokeys.pensoft.net>

KIDGELL, C. et al. **Characterisation and distribution of a cryptic *Salmonella typhi* plasmidi pHCM2.** *Plasmid*, v. 47, n. 3, p. 159-171, 2002.

LONDONO, S. et al. **Dynamism and context-dependency in diversification of the megadiverse plant genus *Solanum* (Solanaceae).** *Journal Systematics and Evolution*, v.58, n. 6, p. 767-782, 2020. DOI: 10.1111/jse.12638

LOPERENA, R.; HARRISON, D. G. **Oxidative stress and hypertensive diseases.** *Med. Clin. North. Am.*, v.101, p. 169–193, 2017.

MAHALASKHMI, P. **Evaluation of antimicrobial properties os *Solanum xanthocarpum* and *Pistacial lentiscus* extracts on *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* species and *Actinomyces viscosus*: Na in vitro study.** *Journal of oral and maxillofacial*, v. 23, p. 383-387, 2019.

MORAIS, M.G. et al. **Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanol extract of ripe fruits of *Solanum lycocarpum* St. Hil. (Solanaceae).** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 262, n. 113125, 2020.

MORE, G.K.; MAKOLA, R.T. **In-vitro analysis of free radical scavenish activies and suppression of LPS-induced ROS production in macrophage cells by *Solanum sisymbriifolium* extracts.** *Scientific reports*, v.10, n. 6493, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63491-w>

MONTAGNER, G. et al. **In vitro biological properties of *Solanum sessiliflorum* (Dunal), an Amazonian fruit.** *Journal of medicinal food*,v.0, p. 1-10, 2020.

NETO, C. et al. **Native bees pollinate tomato flowers and increase fruit production.** *Journal of pollination ecology*, v.11, n. 6, p. 41-45, 2003.

PENG, S. et al. **Solanerioside A, an unusual 14, 15-dinor-cyclophytane glucoside from the leaves of *Solanum erianthum*.** *Natural Product Research*, v. 31, n.7, p. 810–816, 2017.

PINTO, T. et al. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** 2º edição. São Paulo: Atheneu editor, 325 p., 2003.

RUPACHANDRA, S. et al. **In Vitro Assesment of Cytotoxic Activity of Bioactive Peptides from *Momordica dioica* e *Solanum trilobatum* against Human Colon Cancer Cells.** *Biomed Pharmacol J*, v. 14, n. 2, 2021.

SAHLE, T.; OKBATINSAE. **Phytochemical investigation and antimicrobial activity of the fruit extract of *Solanum incanum* grown in Eritrea.** *Ornamental and Medicinal Plants*, v.1, n.1, p. 15-25, 2017.

SENIZZA, A. et al. **The phenolic and alkaloid profiles of *Solanum erianthum* and *Solanum torvum* modulated their biological properties.** *Food Bioscience*, v. 41, p. 100974, 2021.

SIEGEL, R. et al. **Cancer, statistic, 2022.** *CA Cancer J clin*, v. 72, n. 1, p. 7 -33, 2022.

SISCAR-LEWIN, S. et al. **Emergence and evolution of virulence in human pathogenic fungi.** Trends in microbiology, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.12.013

TEKURI, S. e et al. **Phytochemical and pharmacological activities of *Solanum surratense* Burm. F – A review.** Journal of applied pharmaceutical v. 9, n. 3, p. 126-136, 2019. DOI: 10.7324/JAPS.2019.90318

TEGEGNER, M. et al. **Phytochemical investigation, antioxidant and antibacterial activities of the fruit extracts of *Solanum anguivi*.** Biotecnologia e Biotecnological Equipement, v. 35, n.1, p. 1480-1491, 2021.

VALERINO-DIAZ, A. et al. **New polyhydroxylated steroidal saponins from *Solanum paniculatum* L. leaf alcohol tincture with antibacterial activity against oral pathogens.** Agricultural and food chemistry, v. 66, p. 8703-8713, 2018. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b01262

XAVIER, AUBRIOT¹; PARAMJIT, S. **Tropical Asian species show that the Old World clade of ‘spiny solanums’ (*Solanum* subgenus *Leptostemonum pro parte*: Solanaceae) is not monophyletic.** Botanical Journal of the Linnean Society, v.181, p. 199–223, 2016.

WALSH, C. **Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance.** Nature, v. 406, p. 775-781, 2000.

ZHAO, Z. et al. **Deagalactotigonin, a Natural Compound from *Solanum nigrum* L., Inhibits Growth and Metastasis of Osteosarcoma through GSK3 β Inactivation–Mediated Repression of the Hedgehog/Gli1 Pathway.** Clin Cancer Res, v. 24, n.1, 2018.

ZIEBUR, W. et al. **Evolution of bacterial pathogenesis.** Cell. Mol. Life Sci. CMLS, v. 56, p. 719-728, 1999.

CAPÍTULO 3

MACELA, UMA PLANTA MEDICINAL, RICA EM FLAVONOIDES: REVISÃO DE USOS POPULARES E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Data de aceite: 04/07/2022

Fernanda Barbisan

Laboratório de Biogenômica- Centro de Ciências da Saúde- Universidade Federal de Santa Maria
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Tanize Louize Milbradt

Laboratório de Biogenômica- Centro de Ciências da Saúde- Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Giovana Barichello Pivetta

Laboratório de Biogenômica- Centro de Ciências da Saúde- Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Verônica Farina Azzolin

Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade
Manaus-AM

Nathália Cardoso de Afonso Bonotto

Laboratório de Biogenômica- Centro de Ciências da Saúde- Universidade Federal de Santa Maria
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Ivana Beatrice Mânica da Cruz

Laboratório de Biogenômica- Centro de Ciências da Saúde- Universidade Federal de Santa Maria
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

RESUMO: Uma das plantas utilizadas tradicionalmente na medicina popular como recurso nos cuidados em saúde é a *Achyrocline satureioides* (Asteraceae), popularmente conhecida como “Macela” ou “Marcela”. Como vegetal nativo do bioma Pampa, a Macela está listada pelo Ministério de Saúde do Brasil na lista de plantas medicinais de interesse no Sistema Único de Saúde (SUS), além de ter a ingestão da infusão de suas inflorescências recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para aliviar desconfortos gastrointestinais. Estudos científicos já realizados mostraram que a Macela possui propriedades de hepatoproteção, antioxidante, citoproteção, antiúlcera, antibacteriana, antiparasitária, antiviral, no combate a hipocolesterolemia e anti-inflamatória. Provavelmente, tais benefícios são oriundos da matriz rica em flavonoides que compõem a planta, dentre os quais destacam-se a quercetina (QUET), a luteolina (LUT), a 3-Ometilquercetina (3OMQ) e a achirobichalcona (ACB). Investigações recentes relacionam esses compostos às atividades anti-inflamatória, imunomoduladora e antioxidante. Neste sentido esta revisão se propõe a elencar as evidências científicas já publicadas relacionadas aos efeitos

biológicos da macela.

PALAVRAS-CHAVE: Macela; Marcela; Propriedades biológicas; Fitoterapia.

ABSTRACT: One of the plants traditionally used in folk medicine as a resource in health care is *Achyrocline satureioides* (Asteraceae), popularly known as “Macela” or “Marcela”. As a native plant of the Pampa biome. Macela is listed by the Brazilian Ministry of Health in the list of medicinal plants of interest in the Unified Health System (SUS), in addition to having the ingestion of the infusion of its inflorescences recommended by the National Health Surveillance Agency. (ANVISA) to relieve gastrointestinal discomforts. Scientific studies already carried out have shown that Macela has hepatoprotective, antioxidant, cytoprotective, anti-ulcer, antibacterial, antiparasitic, antiviral properties, in the fight against hypocholesterolemia and anti-inflammatory. Probably, such benefits come from the matrix rich in flavonoids that make up the plant, among which quercetin (QUET), luteolin (LUT), 3-Omethylquercetin (3OMQ) and achirobichalcone (ACB) stand out. Recent investigations relate these compounds to anti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant activities. In this sense, this review proposes to list the scientific evidence already published related to the biological effects of macela.

KEYWORDS: Macela; Marcela; Biological properties; Phytotherapy.

MACELA, A PLANTA MEDICINAL SÍMBOLO DO RIO GRANDE DO SUL

O conhecimento popular sobre as plantas no cuidado da saúde depende da cultura de cada território, uma vez que cada grupo social desenvolve formas de explorar a diversidade dos ambientes em que estão inseridos para sua sobrevivência (GEERTZ, 2008). Por muito tempo, esse tipo de conhecimento foi a principal ferramenta utilizada por gerações familiares na busca por uma vida mais duradoura e com qualidade (Argenta et al., 2011).

Com o passar dos anos, o uso de plantas medicinais vem ganhando mais espaço nas práticas integrativas de cuidados em saúde mundialmente, com destaque especial para o Brasil, onde essa prática é facilitada em virtude da grande diversidade vegetal presente no país e do baixo custo associado à terapêutica (Santos et al., 2011). Um exemplo dessa grande variedade de plantas pode ser encontrado no Bioma Pampa, o único bioma brasileiro restrito a apenas um estado, cuja extensão territorial mede cerca de 17,64 milhões de hectares e representa aproximadamente 63% de toda a área do estado do Rio Grande do Sul (Overbeck et al., 2009). Embora o pampa transmita a imagem de ser puramente composto por extensos campos de gramíneas e planícies onduladas, sua paisagem é significativamente mais rica e diversa: o bioma possui diferentes formas de relevo, variadas classes de solos e uma miscelânea meteorológica, que influencia diretamente na composição dos ecossistemas (ROVEDDER, 2013).

Dentre as muitas plantas nativas do pampa, que são tradicionalmente utilizadas nos cuidados em saúde pelas pessoas que ali habitam, está a *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, conhecida popularmente como Macela ou Macela, suas propriedades medicinais vêm

sendo estudadas desde 1909 e , devido a isso, somado ao fato de ser um vegetal nativo do Rio Grande do Sul, ela é considerada Planta Medicinal Símbolo desse estado brasileiro desde 5 de dezembro 2002, por meio da lei nº 11.858 (RIO GRANDE DO SUL, 2002). Um dos primeiros estudiosos da planta foi D' Ávila (1910) que a relatou em sua tese, na cadeira de História Natural Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, referindo-a como eficaz em casos de gastrite simples ou embaraço gástrico. Posteriormente, em 1926, o farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva descreveu detalhadamente o vegetal, incluindo seu emprego medicinal como “espécies amargas”, na primeira edição da Farmacopeia Brasileira.

Hoje, a Macela está listada pelo Ministério da Saúde do Brasil e publicada na Resolução da Diretoria Colegiada número 10 (ANVISA, 2010) e na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2006). No Decreto Nº5.813 de 22 de junho de 2006, o então presidente da República Luiz Inácio Lula da Silva já havia aprovado a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, além de outras providências, com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.

A colheita da Macela, é realizada preferencialmente com o uso de foice, podendo ser também um processo manual, porém com um material de menor qualidade. Ademais, sugere-se que sua colheita seja realizada entre março e abril de cada ano, sendo que o atraso dessas datas é um possível causador de danos à qualidade da planta, como a presença de fungos nas inflorescências se colhidos, por exemplo, em outonos quentes e úmidos. No Rio Grande do Sul, principalmente, existe uma tradição de colheita na manhã da Sexta-Feira Santa (data católica que antecede o domingo de Páscoa), antes do nascer do sol, ainda banhada com o orvalho da manhã. Para os católicos, respeitar este misticismo faz com que a planta tenha um poder medicinal maior (DAVIES, 2004; RETTA, 2012).

CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS

A Macela é uma planta perene, ramificada e que pode atingir até 1,2 m de altura. Suas folhas são alternas, simples, branco-aveludadas na face inferior. Além disso, ela possui inflorescências cilíndricas e pequenas, de coloração amarela a dourada, conforme evidenciada na Figura 1 (LORENZI, H.; MATOS, F. J. A., 2008). Tal vegetal ocorre principalmente em campos, beiras de estradas e em locais inundáveis de planície interiorana, às margens de pequenas lagoas e riachos (MATOS, 2000). A Macela é tradicionalmente conhecida por suas propriedades antiespasmódicas, antiinflamatórias, antimicrobianas, analgésicas, sedativas, imunoestimulantes, antidiarréicas e hepatoprotetoras (GUTKIND et al., 1981; LANGELOH & SCHENKEL, 1985; SIMÕES, 1984; WAGNER et al., 1984; BEZERRA, MEDEIROS & OLIVEIRA, 2008), sendo, por isso, amplamente utilizada no sul

do Brasil, no Uruguai, na Argentina e no Paraguai (RETTA, 2012).



Figura 1: *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Asteraceae.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

USO DAS INFLORESCÊNCIAS DA MACELA NA MEDICINA POPULAR

As principais partes da Macela utilizadas na fitoterapia são suas inflorescências, que consistem em flores amarelo-douradas reunidas em uma panícula corimbosa sustentadas por capítulos. A principal forma de utilização da Macela na medicina popular se dá por meio da infusão de suas inflorescências, sobretudo no preparo de chás, como ilustrado na figura 2, que são tradicionalmente utilizados no tratamento de doenças relacionadas ao sistema digestório, com ação antisséptica, antiespasmódica e antiemética, no tratamento de gripes, resfriados e outros problemas respiratórios, com ação antiviral, e também com função anti-inflamatória (UFSC, Horto didático, 2020).

A ANVISA, nesse sentido, recomenda a infusão de 1,5 g de suas flores para 150 mL de água fervente - o correspondente a meia colher de sopa de Macela para uma xícara de chá água - quatro vezes ao dia, para aliviar quadros de má digestão, de cólicas intestinais e para ação sedativa leve e ação anti-inflamatória. A ingestão máxima diária recomendada é de 6g, o que equivale, em um indivíduo com peso médio de 70kg, a uma ingestão de 85,7mg/kg/dia (ANVISA, 2010).



Figura 2: Chá de macela.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Contudo, apesar de a principal forma de uso da macela ser a administração de infusões de inflorescência pela via oral, é comum também o seu uso na forma de aromaterapia. Em várias comunidades do Rio Grande do Sul e de outras regiões do Brasil, a Macela é utilizada como forro ou estofo em travesseiros, almofadas e colchões, sendo estes produzidos geralmente de forma artesanal pela população. Pequenas indústrias também acabam por explorar os benefícios da planta: pode-se, facilmente, encontrar travesseiros feitos de Macela de vários fabricantes em diversos sites da internet, todos com a promessa de garantir uma noite de sono tranquila. Tal promessa é baseada no aroma suave e agradável liberado pelas inflorescências que, segundo a literatura, possui benefícios calmantes e ansiolíticos, facilitando o sono (RAMOS, 2014, p. 23).

Por fim, além das propriedades medicinais utilizadas pela população na forma de chás e na de aromaterapias, há ainda um conhecimento popular, talvez menos difundido entre a população, referente a uma propriedade cosmética da Macela: ela pode ser aplicada, na forma de infusão de inflorescências, já em temperatura ambiente, nos cabelos, com o auxílio de um frasco borrifador, devido a propriedades capazes de amenizar quedas capilares e de clarear os fios, tornando-os mais dourados à exposição solar (RAMOS, 2014, p. 23).

FLAVONOIDES: AS PRINCIPAIS MOLÉCULAS BIOATIVAS DA MACELA

A Macela é rica em diversos tipos de compostos fenólicos, entre os quais destacam-se os flavonoides. Do latim “*flavus*”, que significa amarelo, os flavonóides são pigmentos

naturais presentes na maioria das plantas, e nelas é desempenhado um papel protetor em resposta a condições ambientais adversas, como a incidência de raios ultravioleta (UV). Tendo em vista a identificação de potencial antioxidante, os flavonóides têm merecido destaque na avaliação dos seus possíveis efeitos em várias doenças humanas agudas e crônicas. *In vitro* e *in vivo*, alguns estudos têm demonstrado que esses compostos podem exercer atividade anti-inflamatória, imunomoduladora e potente atividade anticâncer. Atualmente, existem mais de oito mil substâncias pertencentes a esse grupo, as quais podem ser encontradas em uma variedade de frutas, vegetais, preparações de chás, vinhos e em produtos derivados do cacau (Kopustinskiene et al, 2020).

Os flavonoides fazem parte de um grupo extenso de substâncias relacionadas ao combate ao estresse oxidativo: os polifenóis. De acordo com Sureda e Tejada (2015), esse grupo possui um possível papel na proteção de várias doenças, incluindo a depressão. Investigações recentes revelaram que um impacto positivo dos polifenóis no humor, apontando para efeitos benéficos em populações saudáveis de todas as idades que receberam intervenções alimentares ricas em substâncias desse grupo (Barfoot, Forster, Lamport, 2021).

Quimicamente, o maior grupo de polifenóis de ocorrência natural - os flavonoides - são definidos como substâncias compostas por quinze carbonos distribuídos em dois anéis aromáticos interligados via outro carbono, que pode conter um grupo carbonila. A variabilidade de apresentações desses anéis é responsável pela formação de diferentes classes de flavonoides. São as principais: flavonóis, flavonas, flavononas, flavanas, isoflavonoides e antocianinas (Machado et al, 2008).

De acordo com German-Ponciano e colaboradores (2018), a média diária de ingestão de flavonoides é de 1 a 2g, o que varia dependendo dos hábitos alimentares de cada indivíduo. Após o consumo, os flavonoides, que podem ocorrer na forma livre (agliconas) ou ligados a açúcares (glicosídeos), passam por uma série de processos de metabolização. Para os glicosídeos, ocorrem os processos de hidrólise no lúmen intestinal, por meio da ação de enzimas, como a lactase florizina hidrolase, localizada na membrana dos enterócitos. Após a hidrolização, os flavonoides glicosídeos tornam-se capazes de atravessar as membranas intestinais por difusão passiva. Além da florizina hidrolase, a Beta-citosólica-glicosidase é outra enzima que merece destaque: ela se localiza intracelularmente nos enterócitos, o que torna mandatória a ocorrência de transporte ativo na passagem pelas membranas. Essa passagem com gasto de ATP ocorre via proteína de transporte sódio-glicose dependente de sódio (SGLT-1). Os flavonoides agliconas, por sua vez, já são hidrolisados, e, após a ingestão, passam por processos de conjugação por meio de metilação, sulfatação e glucouronidação. (Németh et al., 2003; German-Ponciano et al., 2018).

Após a metabolização, os flavonoides hidrolisados e seus derivados conjugados são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e exercer ações no sistema nervoso

central. Tal fato explica, mesmo que parcialmente, as múltiplas ações farmacológicas a nível neuronal que afetam a cognição e os estados emocionais e afetivos. O aumento nos níveis de expressão de vários neurotransmissores, fatores neurotróficos e neurogênese no cérebro são os mecanismos sugeridos para a ação antidepressiva, um dos efeitos benéficos atribuído ao uso dos flavonoides (Guan e Liu et al., 2016; German-Ponciano et al., 2018).

Nesse sentido, por meio do isolamento dos componentes da Macela, estudos têm demonstrado a presença de uma matriz rica em flavonóides, sendo os principais e provavelmente mais relacionados aos benefícios da planta: luteolina (LUT), quercetina (QUET), 3-Ometilquercetina (3OMQ) e achirobichalcona (ACB) (Bianchi et al., 2019; De Souza et al., 2018; Martínez-Busi et al. 2019).

QUERCETINA

A quercetina, da classe dos flavonóis, é um dos componentes mais encontrados em ervas medicinais e é um dos antioxidantes à base de plantas mais ativos (Suganthy et al., 2016). Possui múltiplas aplicações farmacológicas, incluindo ação antioxidante, neuroprotetiva, anti-viral, anticâncer, cardiovascular, antimicrobial, anti-inflamatória, atividade hepatoprotetiva e anti-obesidade, o que torna esse composto promissor na prevenção e manejo de doenças, principalmente às relacionadas ao estilo de vida (Suganthy et al., 2016).

Quanto à ação neuroprotetora, vários estudos relataram, tanto em modelos in vitro quanto in vivo, efeitos neuroprotetores da quercetina em doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer (Rishitha et al., 2018), doença de Parkinson (ElHorany et al., 2016) e Doença de Huntington (Sandhir e Mehrotra, 2013). Como bem estabelecido na literatura, o mecanismo central da neurodegeneração está relacionado ao estresse oxidativo; nesse sentido, a quercetina atua atenuando a ação oxidante, por meio da inibição da xantina oxidase e da óxido nítrico sintase. Além disso, acredita-se que esse flavonoide seja capaz de induzir a expressão de componentes celulares que levam à formação de substâncias antioxidantes, como a glutatona. Outro fator associado à neurodegeneração é a neuroinflamação, com produção de citoninas e mediadores pró-inflamatórios; a quercetina atua, pois, em contraposição a esse cenário por meio de diversos mecanismos; entre eles, acredita-se que o principal seja a inibição da expressão de TNF-alfa via modulação de NF-kB, o que culmina em supressão de genes pró-inflamatórios. Também se verificou a habilidade de anti-agregação e desagregação da quercetina contra depósitos de proteínas anormais, como peptídeo beta amilóide e alfa-sinucleína, o que é de grande interesse em se tratando da doença de Alzheimer e doença de Parkinson, respectivamente (Suganthy et al., 2016).

A quercetina já mostrou efeitos positivos também frente a neuropatia diabética, uma das complicações do diabetes que mais causa incapacidade funcional e alto custo

nos serviços de saúde. Shi e colaboradores (2013) avaliaram os efeitos desse flavonoide em neurônios cultivados do gânglio da raiz dorsal (GRD) de ratos que tiveram apoptose induzida por altos níveis de glicose. Os resultados mostraram que a hiperglicemia aumentou acentuadamente a apoptose do neurônio do GRD, por meio tanto do aumento do nível das espécies reativas de oxigênio (ROS) intracelulares, quanto da ativação da via de sinalização NF-Kb, que leva à transcrição de genes como o da óxido nítrico sintase, COX-2 e outras citocinas pró-inflamatórias. No grupo em que, além das altas concentrações de glicose, foi adicionada a quercetina, verificou-se proteção, principalmente por meio da ativação de NRF/HO-1 (enzimas anti-oxidantes) e pela inibição de NF-Kb (Shi et al., 2013).

Em experimentos com animais, a quercetina também já demonstrou efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Em um estudo, investigou-se a capacidade da quercetina de prevenir os efeitos do estresse psicogênico durante o final da gestação sobre o comportamento imediato e estado oxidativo cerebral em mães, bem como sobre a contagem de células imunes em seus descendentes até o desmame. A quercetina foi administrada por via oral por 6 dias antes que as ratas grávidas fossem expostas agudamente ao estresse predador no dia 19 de gestação. O nível de corticosterona após estresse, os parâmetros de estresse oxidativo cerebral e o comportamento semelhante à ansiedade foram avaliados em mães, enquanto as contagens de células imunes foram determinadas no pós-natal em filhotes machos e fêmeas. O estresse predador causou um estresse oxidativo no cérebro e provocou uma elevação na corticosterona plasmática, com comprometimento comportamental concomitante em mães. Os filhotes estressados no pré-natal mostraram, principalmente, uma diminuição no total de leucócitos e linfócitos, juntamente com monocitose e granulocitose, durante o período pós-natal estudado. O pré-tratamento com quercetina bloqueou a liberação de corticosterona induzida pelo estresse e aliviou o estresse oxidativo do cérebro com as medidas de ansiedade materna sendo levemente atenuadas. Assim, verificou-se que a ingestão da quercetina parece ser benéfica contra os resultados negativos do estresse em mães e sua prole (Toumi et al., 2013).

Ainda, Samad e colaboradores (2018) avaliaram o papel protetor da quercetina contra a ansiedade induzida pelo estresse de imobilização, depressão e alteração da cognição em camundongos, por meio da análise de parâmetros comportamentais e bioquímicos. Por 14 dias, 24 camundongos albinos adultos foram alocados em dois grupos: um grupo controle (que recebeu solução veículo, etanol 25%, 1mg/kg) e outro grupo que recebeu pré-tratamento com quercetina (dissolvida em etanol 25%, 20 mg/kg/ml). No 15º dia, os animais foram subdivididos em 4 grupos (n=6); (i) não estressados + veículo; (ii) estressado + veículo; (iii) não estressado + quercetina; (iv) estressado + quercetina. No dia 16, 24 horas após a imobilização, as atividades comportamentais de estresse foram monitoradas e, em seguida, os animais foram decapitados. Amostras de cérebro foram coletadas para análise bioquímica de enzimas antioxidantes, acetilcolinesterase (AChE), acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT) e seus metabólitos. Os resultados mostraram que a

quercetina foi capaz de reverter a ansiedade e a depressão induzidas pelo estresse, devido, principalmente, ao seu potencial antioxidante. Além disso, verificou-se que a quercetina tem poder de regulação de neurotransmissores serotoninérgicos e colinérgicos, aumentando a concentração de 5-HT e Ach, o que acarreta em efeitos ansiolíticos, antidepressivos e, ainda, de melhora no desempenho da memória nos ratos estressados avaliados.

Na busca pela elucidação dos benefícios da quercetina, outro estudo conduzido recentemente avaliou se o tratamento com esse flavonoide poderia atenuar comportamentos ansiogênicos e normalizar a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em camundongos com lesão cerebral traumática leve (LCTL). Sabe-se que esse eixo é responsável por coordenar a resposta ao estresse, por meio da liberação de uma cascata de hormônios - hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticosterona são os principais - e que uma desregulação nesse funcionamento acarreta aumento de sintomas relacionados à ansiedade. Nesse sentido, os animais do estudo foram submetidos a LCTL e, após, tratados diariamente com quercetina (50 mg/kg) ou diazepam (benzodiazepínico utilizado como controle positivo, 3 mg/kg) por 14 dias. Os resultados mostraram que o tratamento com quercetina reduziu significativamente os comportamentos semelhantes à ansiedade em camundongos com LCTL. Além disso, a desregulação do eixo HHA em camundongos induzidos por LCTL tratados com quercetina também foi atenuada, com diminuição dos níveis de ACTH e corticosterona. Ainda, os efeitos da quercetina foram comparáveis aos do tratamento com diazepam, fármaco amplamente utilizado no tratamento de sintomas de ansiedade (Kosari-Nasab et al., 2019).

Como relatado por D'Andrea (2015), a quercetina possui uma ampla variedade de aplicações terapêuticas promissoras, especialmente relacionadas a propriedades anti-inflamatórias, anti-câncer, angioprotetivas, imunomoduladoras, entre outras, justificando, portanto, a realização de mais estudos, tanto *in vitro*, quanto *in vivo*, para a elucidação de seus mecanismos.

LUTEOLINA

A luteolina natural (3', 4', 5, 7-tetrahidroxiflavona), pertencente à classe das flavonas, está presente em muitos vegetais, frutas e, especialmente, em ervas medicinais. É relatado, em literatura, seus efeitos associados a ação anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, cardioprotetora, antidiabética, neuroprotetora e antialérgica (Aziz et al., 2018).

Em relação aos efeitos neurotróficos, um estudo buscou avaliar a neuroproteção da luteolina em modelos de indução da doença de Alzheimer em ratos. Sabe-se que, em virtude da formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, durante a progressão do Alzheimer, há degeneração de neurônios colinérgicos e morte de células neuronais. Como resultado da exposição ao flavonóide em questão, verificou-se um aumento da atividade colinérgica e da expressão de marcadores de diferenciação neuronal, possivelmente

justificados pelas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da luteolina (Wang et al., 2016).

Ishisaka e colaboradores (2011) realizaram um estudo para avaliar os efeitos da luteolina frente a morte celular induzida por estresse do retículo endoplasmático (RE) *in vitro* (com células de neuroblastoma humano SH-SY5Y) e *in vivo* (modelos animais de depressão). Muitos outros estudos já sugeriram que a morte neuronal e o estresse do retículo endoplasmático estão, justamente, envolvidos na patogênese da depressão. Sendo assim, ao fazer uso da tunicamicina – um antibiótico indutor de estresse do RE –, verificou-se que a luteolina inibiu a indução da morte celular das células neuronais, possivelmente por induzir a expressão de chaperonas, que são moléculas responsáveis por evitar erros na transmissão da informação genética via proteínas. Ainda, nos camundongos tratados com corticosterona para obtenção do modelo animal de depressão, revelou-se que a luteolina atenuou a expressão de proteínas relacionadas ao estresse do RE no hipocampo desses animais. Tais achados sugerem que esse flavonoide possui efeitos similares aos antidepressivos, os quais podem ser explorados tendo em vista a relevância da depressão como problema de saúde pública.

Ainda nesse campo de pesquisa, Crupi e colaboradores (2013) investigaram o efeito antidepressivo de um composto formado por palmitoiletanolamida (PEA) co-ultramicrosomalizada e luteolina (PEA+luteolina), em um modelo de comportamento ansioso/depressivo em camundongos. Os animais foram submetidos a seis semanas de administração de corticosterona, e, então, foram avaliados quanto ao comportamento, neurogênese, neuroplasticidade, expressão de proteínas neurotróficas e apoptóticas. Como resultado, verificou-se que a combinação PEA + luteolina (1 mg/kg) exerce um efeito antidepressivo significativo em baixas doses, o que pode ser considerado na elaboração de novas estratégias terapêuticas frente à depressão (Crupi et al., 2013).

Mais recentemente, em 2019, realizou-se um estudo para avaliar o efeito da luteolina como um possível agente ansiolítico em camundongos com colite induzida por sulfato de dextrano de sódio (SDS). Essa substância é conhecida por ativar o sistema imune, contribuindo para o desenvolvimento de comportamentos relacionados à ansiedade e depressão, em consequência da inflamação do cólon (colite). Os camundongos receberam SDS diluído em água por seis dias consecutivos; dois dias após o início do SDS, foi administrada intraperitonealmente a luteolina (15 mg/kg), uma vez ao dia, por 15 dias. A partir da segunda e terceira semanas após o tratamento, testes comportamentais foram implementados. Como resultado, obteve-se que a luteolina apresentou papel anti-inflamatório e protetor no intestino, bem como revelou propriedades ansiolíticas. Os autores citam que a luteolina poderia ser potencialmente explorada para o desenvolvimento de novas terapêuticas no tratamento de comorbidades que ligam a inflamação periférica a transtornos mentais (Gadotti e Zamponi, 2019).

3-O-METILQUERCETINA (3OMQ)

A 3OMQ (3',4',5,7-tetraidróxi-3-metoxiflavona) é um metoxiflavonoide, derivado da quercetina, diferindo estruturalmente dessa apenas pela presença de um grupamento metoxilado no carbono 3. A conformação molecular e polaridade atribuída a esta *O*-metilação recebe destaque quanto às atividades antivirais e anticâncer apresentadas pela 3OMQ (Schwingel et al., 2008). Outros potenciais terapêuticos atribuídos a este flavonoide são: atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, neuroprotetoras, broncodilatadoras, vasodilatadoras, anti-nociceptivas e imunomoduladoras (Sadhu et al., 2006; Sabini et al., 2013).

Jiang e colaboradores (2006), relataram potencial uso da 3-O-Metilquercetina (3-MQ) no tratamento da asma. Outros estudos demonstraram previamente que a 3OMQ tem efeitos broncodilatadores e anti-inflamatórios. Quanto aos últimos, os mecanismos ainda não estão bem claros, mas acredita-se que a 3OMQ suprima significativamente as células inflamatórias, magrófagos, neurotrófilos e eosinófilos, além de atenuar a secreção de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Para melhor elucidação dessa questão, os autores analisaram a produção de óxido nítrico (NO) induzida por lipopolissacarídeo (LPS) através da expressão da enzima óxido nítrico sintase (iNOS) em células RAW 264.7, que são células semelhantes a monócitos/macrófagos. Percebeu-se que a 3-OMQ inibiu a produção de NO, possivelmente via inibição da transcrição do DNA da iNOS, o que explica seu efeito anti-inflamatório.

Além disso, em um estudo para determinação da relação das estruturas de 60 flavonóides com suas atividades antioxidantes químicas e intracelulares, a 3OMQ foi relacionada a muitas ações benéficas. Entre elas, destaca-se a regulação positiva das atividades de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase. Ainda, o ensaio de proliferação celular revelou baixa citotoxicidade para esse flavonoide, o que mostra-se como um ponto favorável em se tratando do potencial de uso terapêutico da 3OMQ (Zhang et al., 2020).

ACHIROBICHALCONA

As bichalconas são flavonóides relativamente raros na natureza, geralmente presentes como constituintes menores nas plantas, mas com importantes propriedades farmacológicas. Em 2010, um grupo de Pesquisa do Rio Grande do Sul, especificamente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, identificou uma substância de estrutura e ocorrência sem precedentes, mas que se assemelhava a outras bichalconas; tratava-se da achirobichalcona (ACB), um biflavonoide integrante do grupo das bichalconas, considerado metabólito único encontrado na Macela (De Souza et al., 2018).

Os biflavonoides, são compostos por dois resíduos monoflavonóides, e tem uma

ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antibacterianas, antivirais, antidiabéticas, antitumorais e citotóxicas, e podem trazer benefícios frente a doença de Alzheimer e na doença de Parkinson (He, Yang, Huang, 2021).

Especificamente em relação ao biflavonoide ACB, raros são os estudos em relação às suas propriedades terapêuticas. Um dos únicos já realizados buscou avaliar o efeito da ACB em uma linhagem celular de câncer de mama humano e em uma linhagem epitelial celular da mama humana não tumorigênica. A avaliação mostrou que a ACB teve efeito citotóxico frente a linhagem de câncer, mas não na linhagem não tumorigênica. Os autores citam que a indução da morte celular no tumor foi associada à ativação de caspase-9, 3 e 7, responsáveis pela indução de apoptose. Esses achados sugerem forte potencial de ação anticâncer relacionada à ACB; no entanto, tendo em vista a escassez de pesquisas, mais estudos precisam ser realizados para que se possa avaliar essa e outras possíveis propriedades biológicas associadas à ACB.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DA MACELA JÁ DEMONSTRADAS CIENTIFICAMENTE

Tendo em vista o conhecimento tradicional e o amplo uso popular da Macela, a necessidade de estudos e pesquisas acerca dos benefícios da planta é crescente (Sousa; Dias, 2018). Dentre os benefícios já comprovados cientificamente, Kadarian et al. (2002) exploraram em um estudo a ação hepatoprotetora da Macela. Para acessar esse efeito, foi induzida hepatotoxicidade com bromobenzeno em camundongos, a qual foi verificada pela mensuração dos níveis de alanino-aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST), de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e dos níveis de glutatona (molécula antioxidante). Após a indução do dano hepático, o extrato aquoso das inflorescências da Macela foram adicionadas ao grupo de tratamento, na dose de 300mg/kg. Em comparação com o grupo controle, percebeu-se uma inibição do aumento de ALT e AST, que são marcadores de hepatotoxicidade, bem como inibição do aumento dos níveis de TBARS. Os resultados, nesse sentido, evidenciam que o extrato aquoso de Macela teve efeito protetor, diminuindo a citotoxicidade das células hepáticas, o que suporta o uso da planta na medicina popular como agente hepatoprotetivo.

Outra ação benéfica já bem documentada diz respeito à ação antioxidante. Polydoro e colaboradores (2004) revelaram que o extrato de Macela foi capaz de atenuar a ação de radicais livres, efeito associado principalmente às ações da quercetina, flavonoide encontrado em maior concentração nos isolados. Além disso, outro estudo foi realizado para investigar o potencial antioxidante do extrato de Macela, via aplicação na forma de cosmético na pele de coelhos. Verificou-se que, após exposição solar durante uma hora à radiação ultravioleta, a produção de radicais livres foi balanceada, principalmente devido à

presença dos flavonoides agliconas, como a quercetina, luteolina e a 3OMQ (MORQUIO et al, 2005). Ainda na linha de pesquisa de proteção antioxidante frente aos raios UV, Balestrin e colaboradores (2016) testaram a ação protetiva de um hidrogel com nanoemulsão contendo extrato de Macela. As formulações demonstraram uma diminuição do dano oxidativo na pele da orelha de porcos analisadas, demonstrando um efeito protetivo contra a radiação UV, a qual é responsável pela produção de radicais livres.

A citoproteção, conforme revelado por Arredondo e colaboradores (2004), também parece ser um benefício atribuído à Macela. No estudo, foram avaliados os efeitos citoprotetivos de três plantas: Macela, gincobiloba e epilóbio. Os extratos foram aplicados em células do tipo PC12, as quais receberam também tratamento com peróxido de hidrogênio, a fim de induzir a citotoxicidade. Após testes, verificou-se que a infusão de Macela foi a única a apresentar efeito citoprotetor às células, principalmente devido à presença de quercetina e luteolina.

Outra contribuição importante da Macela parece ser em relação aos seus efeitos antiúlcera. Nesse sentido, um estudo buscou avaliar os benefícios do extrato hidroalcoólico de Macela em úlceras induzidas por etanol e pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Para cada um desses modelos de indução de úlcera, foram formados cinco grupos, com seis ratos Wister em cada. No modelo de úlcera induzida por etanol, o primeiro grupo recebeu solução aquosa; o segundo foi tratado com omeprazol (fármaco inibidor da secreção ácida); o restante recebeu 100, 250 e 500mg/kg de extrato de Macela, e, após uma hora, 1ml de etanol 99,5%. No modelo de úlcera induzida por AINEs, o primeiro grupo também recebeu solução aquosa; o segundo foi tratado com cimetidina 100 mg/kg (fármaco inibidor da secreção ácida); os outros três grupos receberam o extrato de Macela nas mesmas doses descritas anteriormente. Após uma hora, todos os ratos receberam indometacina, um AINE para induzir a úlcera gástrica. Depois da decapitação, os estômagos foram removidos para análise. Os resultados evidenciaram que os grupos tratados com extrato de Macela tiveram redução do nível de lesão, tanto em número, quanto em área de extensão. Apesar de não apresentarem diminuição da secreção gástrica, acredita-se que o efeito gastroprotetor se dá em virtude do aumento da produção de muco, que funciona como fator protetivo importante das células da mucosa. Tal evidência sugere, portanto, que a Macela possui um papel antiulcerogênico relacionado com citoproteção gástrica (Santin et al., 2010).

Além disso, estudos também evidenciaram benefícios antibacterianos da Macela. Casero e colaboradores (2013) investigaram o potencial de atividade antimicrobiana de um componente encontrado no extrato de Macela, o *Achyrofulan*, contra bactérias gram-positivas multirresistentes. Os resultados evidenciaram que tal substância foi tão eficiente quanto o efeito do uso de outros antibióticos (no caso, foram utilizadas a ampicilina e a canamicina para comparação). O mecanismo para o combate microbiano apresentado pelos autores parece ser a indução de distúrbios na permeabilidade da membrana celular.

Nesse sentido, o estudo revela o potencial de uso da Macela como antibacteriano, o que deve ser melhor explorado em estudos futuros, tendo em vista a necessidade de atualização das drogas frente ao surgimento de bactérias cada vez mais resistentes.

Estudos de Baldissera et al. (2014) demonstraram, também, uma propriedade antiparasitária presente na Macela. Para chegar a essa conclusão, foram utilizados extratos aquosos, etanólicos e metanólicos da Macela *in vitro* contra *Trypanosoma evansi*, um protozoário agente etiológico da tripanossomose conhecida como “surra” em cavalos. Nesse estudo, os tripomastigotas foram adquiridos a partir do sangue de um rato experimentalmente infectado com *T. evansi* e com alta parasitemia. Após a coleta, foi preparado um meio de cultura, o qual foi distribuído em placas de microtitulação, seguido da adição de 25 µl dos três tipos de extratos da Macela nas concentrações de 1, 5, 10, 50, 100, 500 e 1.000 µg/ml. Como controle para o teste, foi utilizado um meio sem qualquer tratamento, bem como um com uma droga antitripanossoma conhecida (aceturato de diminazeno). Os testes de interação foram realizados com contagem de parasitas em 1, 3, 6 e 9 horas após o início do experimento. Quanto ao resultado referente ao uso da Macela, houve um efeito dose-dependente da ação tripanocida observado nos extratos aquoso, etanólico e metanólico da planta nas concentrações de 1.000, 500, 100 e 50 µg/ml em diferentes períodos testados quando comparados ao grupo controle. As duas maiores concentrações dos extratos avaliados foram capazes de matar todos os parasitas após uma hora de exposição, sendo os principais flavonóides envolvidos a rutina e a quercetina. Assim, foi constatado que esses compostos possuem diferentes mecanismos para causar a morte de tripanossomas *in vitro*, como estresse oxidativo, autofagia e pressão osmótica, corroborando o efeito antiparasitário da *Achyrocline satureioides*.

Mais uma propriedade atribuída à Macela se refere ao seu efeito antiviral. Para acessar esse achado, Sabini et al. (2012) realizou um estudo visando investigar a citotoxicidade e as propriedades virucidas e antivirais dos extratos aquosos frio e quente da Macela contra o vírus da encefalite equina ocidental (EEO). A citotoxicidade em células, já no meio de cultura, foi analisada pelos métodos de concentração máxima não citotóxica, de absorção de vermelho neutro (VN) e de redução de MTT. A fim de investigar a atividade antiviral dos extratos aquosos, realizou-se um ensaio de redução de placa nos períodos após pré-tratamento das células hospedeiras, durante a adsorção e a penetração, e após a penetração do vírus. Os extratos da *Achyrocline satureioides* mostraram significativa atividade inibitória no período após a penetração do vírus, sugerindo que sua ação antiviral possui eficácia superior às suas propriedades virucidas. Evidencia-se, portanto, que os extratos aquosos de *A. satureioides* são ativos contra diferentes tipos de vírus, embora ainda sejam necessários estudos para identificar quais os principais compostos da planta responsáveis por esse efeito e como eles exercem essa ação antiviral.

Estudos de Espiña et al. (2012) também trazem a Macela como uma planta capaz de reduzir os níveis séricos de colesterol. Tal propriedade hipocolesterolêmica foi encontrada

ao se investigar a ação do extrato aquoso (EA) da *Achyrocline satureioides* no perfil lipídico sérico, no perfil oxidativo hepático e na atividade da bomba de Na⁺K⁺-ATPase de ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Esses ratos foram divididos em quatro grupos: controle (C), EA 10% (A10), hiperlipídicos (H) e hiperlipídicos com EA 10% (HA10). Foram mensurados os níveis séricos de colesterol total (CT), de lipoproteína de alta densidade (HDL), de lipoproteína de muito baixa densidade, de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de triglicerídeos (TG). No fígado, foram medidas as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), as proteínas carboniladas, os tióis não proteicos (NPSHs), a atividade da superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a atividade da Na⁺K⁺-ATPase. Os resultados evidenciaram aumento significativo dos níveis de CT e LDL no grupo H. Nos grupos A10 e HA10 o extrato aquoso preveniu esses efeitos, diminuindo os níveis de TG no grupo HA10 e aumentando os níveis de NPSHs em ambos. O grupo H apresentou aumento no nível de proteína carbonilada e diminuição da CAT e da atividade da bomba Na⁺K⁺-ATPase. A partir desse modelo, sugere-se que o aumento dos níveis de lipídios está relacionado a um desequilíbrio redox no fígado, o qual também está relacionado à inibição da Na⁺,K⁺-ATPase, e que, dessa forma, a administração crônica do EA de *A. satureioides* é capaz de alterar este perfil, evidenciando sua propriedade hipocolesterolêmica.

Por fim, evidências também sugerem potencial anti-inflamatório da planta. Nesse sentido, um estudo buscou avaliar o efeito imunomodulador da infusão de Macela em células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC, do inglês *peripheral blood mononuclear cell*) e leucócitos polimorfonucleares (PMN) isolados de amostras de sangue de doadores. Após aplicação de testes de citotoxicidade e da análise de parâmetros inflamatórios, os resultados mostraram que a infusão da planta na concentração entre o equivalente a 0,06 e 0,24 µg/ml de quercetina inibiu a proliferação e a produção de citocinas inflamatórias, como IFN-gama e IL-4, em células PBMC; nas células PMN, houve inibição do metabolismo oxidativo e da produção de IL-8, outra citocina inflamatória. Em resumo, sugere-se que a infusão de Macela afeta as respostas funcionais de células sanguíneas, com destaque para as células de defesa, validando, portanto, o potencial efeito anti-inflamatório da planta (Cosentino et al., 2008).

Todos os benefícios listados acima ratificam a inserção da Macela na lista que permite a liberação da planta para uso humano com fins medicinais, revelando-se na RDC nº 10/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Além disso, ela também se faz inclusa no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011).

Com isso, dentro do contexto dos conhecimentos populares relacionados à Macela, que já são amplamente difundidos e apreciados pelos seres humanos, é válido salientar que, embora a utilização de plantas terapêuticas seja um importante recurso nos cuidados em saúde e de fácil acesso à população, o que se sabe acerca de suas reais aplicações no cotidiano e dos riscos versus benefícios a elas associados levam anos de estudos científicos comprobatórios para que sua prática possa ser realizada. Ou seja, o crescente

interesse no uso de fitoterápicos demanda continuamente avaliações mais abrangentes dos dados de pesquisa para que se possa usufruir de suas qualidades de forma segura e proveitosa, sem qualquer dano ou interferência negativa na saúde humana (RETTA, 2012).

REFERÊNCIAS

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), 2010. Resolução de diretoria Colegiada - RDC Nº 10, de 9 de março de 2010.

ARGENTA, S. C.; ARGENTA, L. C.; GIACOMELLI, S. R.; CEZAROTTO, V. S. **Plantas Medicinais: cultura popular versus ciência. Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI.** v. 7, n. 12: p. 51-60, 2011.

ARREDONDO, M. F.; BLASINA, F.; ECHEVERRY, C.; MORQUIO, A.; et al. **Cytoprotection by Achyrocline satureioides (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress.** Journal of Ethnopharmacology, v. 91, n. 1, p. 13–20, 2004.

AZIZ, N.; KIM, M.Y.; CHO, J. Y. **Anti-inflammatory effects of luteolin: a review of in vitro, in vivo, and in silico studies.** *J. Ethnopharmacol*, v.225, p. 342–358, 2018.

BALDISSERA, M. D.; OLIVEIRA, C. B.; ZIMMERMANN, C. E. P.; et al. **In vitro trypanocidal activity of macela (Achyrocline satureioides) extracts against Trypanosoma evansi.** Korean Journal of Parasitology, v. 52, n. 3, p. 311–315, 2014.

BALESTRIN, L. A.; BIDONE, J.; BORTOLIN, R. C.; et al. **Protective effect of a hydrogel containing Achyrocline satureioides extract-loaded nanoemulsion against UV- B induced skin damage.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, v. 163, p. 269–276, 2016.

BARFOOT, K.L.; FORSTER, R.; LAMPORT, D. J. **Mental Health in New Mothers: A Randomised Controlled Study into the Effects of Dietary Flavonoids on Mood and Perceived Quality of Life.** *Nutrients*, v. 13, n. 7, p. 2383, 2021.

BIANCHI, S.E. et al. **Achyrocline satureioides compounds, achyrobichalcone and 3-O-methylquercetin, induce mitochondrial dysfunction and apoptosis in human breast cancer cell lines.** *IUBMB Life*. 72(10):2133-2145, 2020.

BIDONE, J.; ARGENTA, D. F.; KRATZ, J.; et al. **Antiherpes activity and skin/mucosa distribution of flavonoids from achyrocline satureioides extract incorporated into topical nanoemulsions.** *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1–7, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária Portaria no 6/95 de 31.01.95. Diário Oficial da União, v. 200, seção I, p. 1523, 6.2, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos.** 1ª ed. Brasília: Gráfica e Editora Ideal Ltda, 2006.

CASERO, C.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, Á. G.; et al. **Achyrofurane is an 84 antibacterial agent capable of killing methicillin-resistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in the nanomolar range.** *Phytomedicine*, v. 20, n. 2, p. 133–138, 2013. Elsevier GmbH.

- COSENTINO, M.; BOMBELLI, R.; CARCANO, E.; et al. **Immunomodulatory properties of *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. infusion: A study on human leukocytes.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 116, n. 3, p. 501–507, 2008.
- CRUPI, R. et al. **Effects of palmitoylethanolamide and luteolin in an animal model of anxiety/depression.** *CNS Neurol Disord Drug Targets*, v.12, n.7, p.989-1001, 2013.
- D'ANDREA, G. **Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications?** *Fitoterapia*. v.106, p.256-71, 2015.
- D'ÁVILA, M. C.; **Da flora medicinal do Rio Grande do Sul.** Porto Alegre: Editora Typographia Gutenberg, 1910.
- DAVIES, P. H., VILLAMIL, J.J.. **Estudios en domesticación y cultivo de espécies 85 medicinales y aromáticas nativas.** Serie FPTA-INIA nº 11 2004.
- DE SOUZA, P. A. C.; DIAS, G. B. **The popular utilization of the brazilian medicinal plant *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (“Macela, Marcela”) on diseases of the digestive tract.** *Health and Diversity*, v. 2, p. 97-102, 2018.
- EL-HORANY, H. E. et al. **Emam Ameliorative effect of quercetin on neurochemical and behavioral deficits in rotenone rat model of Parkinson’s disease: modulating autophagy (quercetin on experimental Parkinson’s disease).** *J. Biochem. Mol. Toxicol.*,v.30, n.3, p. 60-369, 2016.
- ESPIÑA, D. C.; CARVALHO, F. B.; ZANINI, D.; et al. **A more accurate profile of *Achyrocline satureioides* hypocholesterolemic activity.** *Cell Biochemistry and Function*, v. 30, n. 4, p. 347–353, 2012.
- GADOTTI, V.M.; ZAMPONI, G. W. **Anxiolytic effects of the flavonoid luteolin in a mouse model of acute colitis.** *Mol Brain*, v.26, n.12, p.114, 2011.
- GEERTZ, C. **O saber local: novos ensaios em antropologia interpretativa.** 10ª ed. Petrópolis: Vozes, 2008.
- GERMAN-PONCIANO, L.J. et al. **Advances in the preclinical study of some flavonoids as potential antidepressant agents.** *Scientifica*, v. 2018, n.2963565, p.1–14, 2018.
- GUAN, L.P.; LIU B.Y. **Antidepressant-like effects and mechanisms of flavonoids and related analogues.** *Eur. J. Med. Chem*, v.121, p. 47–57, 2016.
- GUTKIND,G.O., MARTINO,V., GRAÑA, N., et al. **Screening of south american plants for biological activities. 1. Antibacterial and antifungal activity.** *Fitoterapia*, Milano, v.52, n.5, p.213-218., 1981.
- HE, X.; YANG, F.; HUANG, X. **Anais de Química, Farmacologia, Farmacocinética e Síntese de Biflavonóides.** *Moléculas*, v. 26, n. 19, p. 60 -88, 2021.
- HORTO DIDÁTICO DAS PLANTAS MEDICINAIS - HU-CCS. **Macela.** 2020.
- ISHISAKA, M. et al. **Luteolin shows an antidepressant-like effect via suppressing endoplasmic reticulum stress.** *Biol Pharm Bull*, v.34, n.9, p.1481-6, 2011.

JIANG, J.S. et al. **Mechanisms of suppression of nitric oxide production by 3-O-methylquercetin in RAW 264.7 cells.** *J Ethnopharmacol*, v.16, n.103, p.(2):281-7, 2006.

KADARIAN, C.; BROUSSALIS, A M.; MIÑO, J.; et al. **Hepatoprotective activity of Achyrocline satureioides (Lam) D. C.** *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*, v. 45, n. 1, p. 57–61, 2002.

KOPUSTINSKIENE, D. M. et al. **Flavonoids as anticâncer agentes.** *Nutrients*, v. 12, n. 2, p. 457, 2020.

KOSARI-NASAB, M. et al. **Quercetin Mitigates Anxiety-like Behavior and Normalizes Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis Function in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury.** *Behav. Pharmacol.*, v. 30, n. 23, p. 282-289, 2019.

LANGELOH, A., SCHENKEL, E.P. **Atividade antiespasmódica do extrato hidroalcoólico de marcela (Achyrocline satureioides, (Lam.), D.C., Compositae) sobre a musculatura lisa genital de ratos.** *Cadernos de Farmácia, Porto Alegre*, v.1, n.1, p.38-44, 1985.

LORENZI, H; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** 2^a ed. Nova Odessa, Instituto Plantarum, 2008.

MACHADO, H.; NAGEM, T. J.; PETERS, V. M.; FONSECA, C. S.; OLIVEIRA, T. T. **Flavonóides e seu potencial terapêutico.** *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução, Juiz de Fora*, v. 27, n. 1/2, p. 33-39, 2008.

MARTÍNEZ-BUSI, M.; et.al.; **Purification, structural elucidation, antioxidant capacity and neuroprotective potential of the main polyphenolic compounds contained in Achyrocline satureioides (Lam) D.C. (Compositae).** *Bioorg Med Chem* ; vol.27, n°12, pag.2579-2591, 2019.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil.** 2.ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2000.

MORQUIO, A.; RIVERA-MEGRET, F.; DAJAS, F. **Photoprotection by topical application of Achyrocline satureioides ('Marcela').** *Phytotherapy Research*, v. 19, n. 6, p. 486–490, 2005.

NÉMETH, K. et al. **Deglycosylation by small intestinal epithelial cell β -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans.** *Eur. J. Nutr.*, v. 42, n.1, p. 29–42, 2003.

OVERBECK, G. E. et al. **Os Campos Sulinos: um bioma negligenciado.** In: PILLAR, V. D. et. al. (eds.) *Campos Sulinos - Conservação e uso sustentável da biodiversidade.* Brasília: MMA, 2009.

POLYDORO, M.; SOUZA, K. C. B. DE; ANDRADES, M. E.; et al. **Antioxidant, a prooxidant and cytotoxic effects of Achyrocline satureioides extracts.** *Life Sciences*, v. 74, n. 23, p. 2815–2826, 2004

RAMOS, José Luciano. **Avaliação do Potencial Ansiolítico do Óleo Essencial de Achyrocline satureioides (Lam.) DC. - Asteraceae.** Orientador: Prof. Dr. Rene Oliveira Beleboni. 2014. p. 62. Dissertação (mestrado) - Biotecnologia, Unidade de Biotecnologia, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto - SP, 2014.

- RETTA, D.; DELLACASSA, E.; VILLAMIL, J.; SUÁREZ, S. A.; BANDONI, A. L. **Marcela, a promising medicinal and aromatic plant from Latin America: A review.** *Industrial Crops and Products*, v. 38, n. 1, p. 27–38, 2012.
- RIO GRANDE DO SUL. **Lei nº 11.858, de 5 de dezembro de 2002.** Institui a Planta Medicinal Símbolo do Estado do Rio Grande do Sul e dá outras providências. *Diário Oficial Eletrônico do Estado: Porto Alegre, RS*, n. 235, 6 dez. 2002.
- RISHITHA, A. **Therapeutic evaluation of solid lipid nanoparticle of quercetin in pentylenetetrazole induced cognitive impairment of zebrafish.** *Life Sci*, v.199, n.2018, p. 80-87, 2018.
- ROVEDDER, A. P.; **Bioma Pampa: relações solo - vegetação e experiências de restauração.** 1ª ed. 64º Congresso Nacional de Botânica. Belo Horizonte, 2013.
- SABINI MC, ESCOBAR FM, TONN CE, ZANON SM, CONTIGIANI MS, S. L. **Evaluation of antiviral activity of aqueous extracts from *Achyrocline satureioides* against Western equine encephalitis virus.** *Nat Prod Res*, v. 26, n. 5, p. 405–15, 2012.
- SABINI, M.C. et al. **Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and apoptotic induction of an aqueous extract of *Achyrocline satureioides* (lam.) DC.** *Food Chem Toxicol*, v. 60, p. 463– 470, 2013.
- SADHU, S.K. et al. **Prostaglandin inhibitory and antioxidant components of *Cistus laurifolius*, a Turkish medicinal plant.** *J. Ethnopharmacol.* 108(3), 371-378, 2006.
- SAMAD, N. et al. **Quercetin protects against stress-induced anxiety- and depression-like behavior and improves memory in male mice.** *Physiol Res*, v.14, n. 67(5), p. 795-808, 2018.
- SANDHIR, R; MEHROTRA, A. **Quercetin supplementation is effective in improving mitochondrial dysfunctions induced by 3-nitropropionic acid: implications in Huntington’s disease** *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1832, p. 421-430, 2013.
- SANTIN, J. R.; LEMOS, M.; JÚNIOR, L. C. K.; NIERO, R.; ANDRADE, S. F. DE. **Antiulcer effects of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Asteraceae) (Marcela), a folk medicine plant, in different experimental models.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 130, n. 2, p. 334–339, 2010
- SANTOS, R. L.; GUIMARÃES, G. P.; NOBRE, M. S.; PORTELA A. D. **Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde.** *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu*, v.13, n.4, p.486-491, 2011.
- SCHWINGEL, L.; et al., **Association of 3-O-methylquercetin with β -cyclodextrin: complex preparation, characterization and ex vivo skin permeation studies.** *J Incl Phenom Macrocycl Chem.*, v. 62, p. 149-159, 2008.
- SHI, Y. et al. **Quercetin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury in vitro through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition.** *Acta Pharmacol Sin*, v.34, n. 9, p. 1140-8, 2013.
- SIMÕES, C.M.O. **Investigação químico-farmacêutica de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C.-Compositae- (marcela).** Porto Alegre, RS, 1984. 186p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) – Curso de Mestrado em Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1984.

SUGANTHY, N.; DEVI, K . P.; NABAVI, S. F.; BRAIDY, N.; NABAVI, S. M. **Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions.** Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016.

SUREDA A, TEJADA S. **Polyphenols and depression: from chemistry to medicine.** Curr Pharm Biotechnol.;16(3):259-64, 2015.

TOUMI, M. L. et al. **Quercetin alleviates predator stress-induced anxiety-like and brain oxidative signs in pregnant rats and immune count disturbance in their offspring.** Pharmacol Biochem Behav, v.107, p.1-10, 2013.

VEIGA J. V. F.; PINTO A. C.; **O gênero *Copaifera* L.** Química Nova, v. 25, n. 2, 2002.

WAGNER, H., PROKSCH, A., RIESS-MAURER, I., et al. **Immununstimulierend wirkende polisaccharide (heteroglikane) aus hoehen planzen.** Arzneimittel-Forschung, Aulendorf, v.34, n.6, p.659-661, 1984.

WANG, H. et al. **Ameliorating effect of luteolin on memory impairment in an Alzheimer's disease model.** Mol. Med. Rep, v. 13, p. 4215–4220, 2016.

ZHANG, Q. et al. **Identification of Six Flavonoids as Novel Cellular Antioxidants and Their Structure-Activity Relationship.** Oxid Med Cell Longev, v.19, n.4150897, 2020.

AÇÕES SINÉRGICAS ENTRE OS COMPONENTES DO CHÁ DE AYAHUASCA E ANTIDEPRESSIVOS

Data de aceite: 04/07/2022

Data de submissão: 15/06/2022

Sueli Mendonça Netto

Laboratório de Química Biomedicinal e Farmacologia Aplicada, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora
Juiz de Fora, MG, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/9056445160802842>

Gláucia Guimarães Amaral

Departamento de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora
Juiz de Fora, MG, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/3169709745017153>

Orlando Vieira de Sousa

Laboratório de Química Biomedicinal e Farmacologia Aplicada, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora
Juiz de Fora, MG, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/9797237863119033>

RESUMO: Ayahuasca, uma bebida obtida da decocção das plantas *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, é tradicionalmente usada em rituais de algumas tribos, xamanismo, profecias, adivinhações e magia de grupos indígenas da região amazônica e no sacramento de religiões sincréticas como Santo Daimé e União do

Vegetal. A bebida contém *N,N*-dimetiltryptamina (DMT) que se liga a receptores serotoninérgicos no cérebro e β -carbolinas (harmina, harmalina e tetrahydroharmina) e *N,N*-dimetiltryptamina (DMT) que, além de outros mecanismos, são capazes de inibir a monoamino-oxidase A (MAO-A) e, com menor afinidade, bloqueia a recaptação de serotonina, aumentando os níveis deste neurotransmissor no Sistema Nervoso Central com efeitos psicoativos. Devido ao aumento do consumo de ayahuasca pelas comunidades urbanas no Brasil e em outros países, e ao risco do uso da ayahuasca junto com medicamentos antidepressivos aumentar os níveis centrais de serotonina, faz-se necessário refletir sobre os efeitos de uma possível interação. O objetivo deste capítulo, portanto, foi descrever sobre as ações sinérgicas entre componentes da ayahuasca e agentes antidepressivos com base em uma revisão da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: Ayahuasca. β -Carbolinas. Dimetiltryptamina. Antidepressivos. Síndrome da serotonina.

SYNERGISTIC ACTIONS BETWEEN AYAHUASCA TEA COMPONENTS AND ANTIDEPRESSANTS

ABSTRACT: Ayahuasca, a beverage obtained from the decoction of the plants *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*, is traditionally used in rituals of some tribes, shamanism, prophecies, divination and magic by indigenous groups in the Amazon region and in the sacrament of syncretic religions such as “Santo Daimé” and “União do Vegetal”. The beverage contains *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) which binds to

serotonergic receptors in the brain and β -carbolines (harmine, harmaline and tetrahydroharmine) and *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) which, in addition to other mechanisms, are able to inhibit monoamine oxidase A (MAO-A) and, with lower affinity, blocks the block the reuptake of serotonin, increasing the levels of this neurotransmitter in the CNS with psychoactive effects. Due to the increase in ayahuasca consumption by urban communities in Brazil and in other countries, and the risk of using ayahuasca together with antidepressant drugs to increase central serotonin levels, it is necessary to reflect on the effects of a possible interaction. The aim of this chapter, therefore, was to describe the synergistic actions between ayahuasca components and antidepressant agents based on a review of the literature.

KEYWORDS: Ayahuasca. β -Carbolines. Dimethyltryptamine. Antidepressants. Serotonin syndrome.

1 | INTRODUÇÃO

Ayahuasca é uma bebida obtida a partir da decocção das espécies vegetais *Banisteriopsis caapi* (*Malphighiaceae*, cascas e caules) e *Psycotria viridis* (*Rubiaceae*, folhas) (CALLAWAY et al., 1994; LIWSZYC et al., 1992; McKENNA et al., 1984; McKENNA, 2004; OTT, 1994) que, devido às suas propriedades terapêuticas, tem sido usada pelo povos nativos e mestiços da região amazônica para detecção da causa de doenças, magia e contato com o reino sobrenatural (LUNA, 1984). Essa bebida, desde a década de 1930, tem sido usada em rituais religiosos dos grupos União do Vegetal (UDV), Santo Daime e Barquinha, sendo o uso ritualístico oficialmente reconhecido e protegido pela legislação brasileira, através da resolução do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD) em 2010 (OTT, 1994).

O Santo Daime e a UDV estão espalhados globalmente, existindo núcleos na América do Norte, Japão e em países europeus como Holanda, Espanha, Finlândia, entre outros, onde a bebida vem sendo consumida (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016). Essa disseminação suscitou a realização de diversos estudos científicos (botânicos, fitoquímicos, toxicológicos, farmacológicos, neuroendócrinos, clínicos e psiquiátricos) por pesquisadores brasileiros e estrangeiros com intuito de conhecer os constituintes químicos, as ações no organismo e a sua relevância sociocultural (McKENNA, 2004; SOUSA-LIMA; TÓFOLI, 2011; ANDERSON, 2012; CARLINI; MAIA, 2015; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016). A partir desses estudos, foi demonstrado que o uso da ayahuasca por membros desses grupos está associado com a perda do interesse por álcool, tabaco, cocaína e outras substâncias de abuso, assim como o consumo regular poderia aumentar a adaptação psicológica a diversos processos da vida, trazendo benefícios aos usuários (GROB et al., 1996; LABIGALINI JUNIOR, 1994; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016; BARBOSA et al., 2018; CATA-PRETA et al., 2018).

Do ponto de vista químico e farmacológico, *P. viridis* possui o alcaloide *N,N*-dimetiltryptamina (DMT), enquanto a *B. caapi* contém β -carbolinas, como harmina (HRM, telepatina), harmalina (HRL) e tetraidroharmina (THH) (CALLAWAY; GROB, 1998). Com

relação ao mecanismo de ação, a DMT tem estrutura semelhante à serotonina e age nos receptores serotoninérgicos (5-HT_{1a}, 5HT_{1b}, 5-HT_{2a} e 5HT_{2c}) como agonista (YRITIA et al., 2002). As β-carbolinas (HRM, THH e HRL) atuam como inibidores da MAO-A, elevando os níveis de serotonina no SNC (McKENNA et al., 1998; CALLAWAY et al., 1999; RIBA et al., 2003; SANTOS, 2007).

Os antidepressivos (ADs) são medicamentos que, desde o seu surgimento no final da década de 1950, se tornaram fundamentais no tratamento das manifestações agudas da depressão moderada e grave, podendo levar a melhoria sintomática ou, até mesmo, a remissão completa dos sintomas (ELIAS et al., 2022). São também empregados em transtornos de ansiedade e dores crônicas, entre outros usos clínicos. Muitos ADs atuam aumentando os níveis centrais da serotonina e podem apresentar interações com outros medicamentos e alimentos que também elevem os níveis desse neurotransmissor, desencadeando efeitos adversos graves (KHUSHBOO, 2017). A síndrome serotoninérgica ou síndrome da serotonina (SS) é uma interação medicamentosa que ocorre com o uso concomitante de dois ou mais antidepressivos, por bloquear a recaptção de serotonina ou inibir a MAO A, devido um aumento desse neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC) (SCOTTON et al., 2019; WANG et al., 2016). Essa síndrome é caracterizada clinicamente por tremores, hipertermia e colapso cardiovascular, que podem levar à morte, sendo definida como uma tríade de alterações neuropsiquiátricas, neuromusculares e neurovegetativas (SCOTTON et al., 2019; WANG et al., 2016). Embora a SS esteja associada com usos de ADs, produtos naturais também têm sido relatados como indutores de SS, uma vez que são usados como antidepressivos e atuam aumentando os níveis desse neurotransmissor no SNC (CORDEIRO et al., 2005; VIANA et al., 2021).

Considerando os mecanismos citados, o objetivo deste capítulo foi escrever sobre o surgimento de uma possível ação sinérgica entre os componentes da ayahuasca e antidepressivos, quando há aumento na concentração de serotonina no SNC.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Para a busca das evidências científicas, considerou-se como Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) as palavras “ayahuasca”, “antidepressivos”, “síndrome serotoninérgica”, “N,N-dimetiltriptamina (DMT)”, “β-carbolinas”, “harmina”, “harmalina” e “tetraidro-harmina”, que foram essenciais durante a pesquisa bibliográfica. A Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Biblioteca Virtual em Saúde, o portal Pubmed gerenciado pelo *US National Library of Medicine/National Institutes of Health*, o Scielo (Scientific Electronic Library Online) e o Portal Periódicos Capes foram as principais plataformas científicas usadas nesta pesquisa, realizada entre agosto de 2021 e maio de 2022.

Como critérios de inclusão de documentos científicos, foram considerados os

seguintes aspectos: identificações completas, idiomas em português, inglês e espanhol, as descrições dos estudos (pleno, curta comunicação, revisão, relato de casos, notas científicas, etc.), publicados em periódicos indexados e disponíveis em plataformas científicas, teses, dissertações e livros. Além disso, a confiabilidade e a fidelidade das fontes, assim como a veracidade documental foram analisadas. Os critérios de exclusão envolveram documentos não indexados e referências com identificação duvidosa. Cada referência foi apreciada quanto ao título da obra, autores, fundamentos, objetivos, metodologias, resultados e conclusões. Os conceitos foram definidos a partir de um consenso de uma ou mais obras (GONÇALO et al., 2012).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Ayahuasca – Aspectos químicos e farmacológicos

Ayahuasca é uma bebida preparada a partir da decoção das espécies *Banisteriopsis caapi* Morton e *Psychotria viridis* Ruiz & Pavón (CALLAWAY e GROB, 1998; SANTOS et al., 2006), sendo usada por grupos indígenas e curandeiros nos rituais de passagem, xamanismo, profecias, adivinhações e magia. Essa bebida tem sido consumida em vários países da América do Sul (Peru, Bolívia, Colômbia, Brasil, Venezuela e Equador), nos Estados Unidos e em vários países europeus, incluindo a Alemanha, Inglaterra, Finlândia, França e Espanha (RIBA et al., 2003; TUPPER, 2008).

A ayahuasca contém constituintes químicos ativos com ações centrais, como as β -carbolinas harmina, harmalina e tetrahidroharmina (Figura 1) encontradas em *B. caapi* (RIVIER; LINDGREN, 1972; CALLAWAY et al., 1999). Esses alcaloides (harmina e harmalina) funcionam como inibidores seletivos e reversíveis da enzima monoaminoxidase A (MAO-A) (UDENFRIEND et al., 1958; BUCKHOLTZ; BOGGAN, 1977), enquanto que a tetraidroharmina (THH) é um fraco inibidor da recaptação de serotonina, o que aumentam os níveis deste neurotransmissor no SNC (AIRAKSINEN et al., 1980). Estudos pré-clínicos sugerem que as β -carbolinas também têm afinidade por receptores 5-HT_{2A/2C} (GLENNON et al., 2000; GRELLA et al., 1998), mas resultados clínicos mostram que seu potencial psicoativo ou alucinógeno é questionável, embora o efeito seja devido à inibição da MAO A (SANTOS et al., 2012; RIBA et al., 2001; RIBA et al., 2003; RIBA et al., 2012). Outras evidências sugerem que as β -carbolinas exibem uma variedade de efeitos neurofisiológicos e biológicos, e seus derivados esterificados têm sido implicados como possíveis ligantes endógenos dos receptores benzodiazepínicos (LIPPKE et al., 1983; McKENNA et al., 1984). Ainda, de acordo com Wang et al. (2010), as duas principais proantocianidinas presentes em *B. Caapi*, epicatequina e procianidina produzem efeitos antioxidantes, o que pode estar relacionado às ações benéficas da ayahuasca e poderia regular os efeitos deletérios ocasionados por outros componentes da bebida.

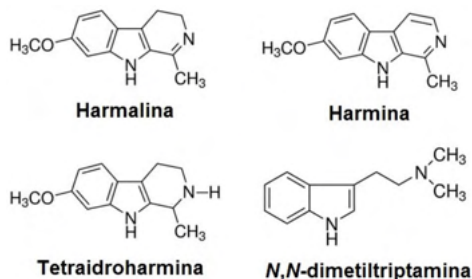


Figura 1 – Estruturas químicas das beta-carbolinas e *N,N*-dimetiltriptamina.

As folhas de *P. viridis* contêm indolalquilaminas *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) (Figura 1) e em menor quantidade *N*-metiltriptamina (NMT). Quando injetada ou fumada a DMT apresenta ação psicoativa, pois atua nos receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2C} e 5HT_{1A}, enquanto que por via oral, é metabolizada rapidamente pela monoamino-oxidase no trato gastrointestinal. Essas ações serotoninérgicas centrais são capazes de induzir novas percepções da realidade com complexas imagens mentais (McKENNA et al., 1990; McKENNA, 2004; OTT, 1994; STRASSMAN et al., 1994a; STRASSMAN et al., 1994b). Entretanto, esses efeitos podem ser atribuídos a outros mecanismos moleculares (SU et al., 2009), por exemplo, Fontanilla et al. (2009) mostraram que a DMT é um ligante do receptor sigma-1, produzindo hiperatividade em camundongos, independente dos efeitos sobre as vias serotoninérgicas e dopaminérgicas.

Apesar da farmacologia da ayahuasca não estar completamente determinada, as ações antidepressiva e ansiolítica dessa bebida têm sido relacionadas à sua capacidade em aumentar os níveis centrais de serotonina (RIBA et al., 2001; SHANON, 2002; CARLINI, 2003). Estudo realizado em pacientes com depressão resistente ao tratamento, mostrou que houve uma redução imediata e, em médio prazo, dos sintomas depressivos após administração de ayahuasca (OSÓRIO et al., 2015; SANCHES et al., 2016). Em um desenho experimental duplo-cego com grupo placebo, observou-se efeitos antidepressivos significativos no dia seguinte e após sete dias, da administração da ayahuasca (PALHANO-FONTES et al., 2015). Além disso, através de biomarcadores relacionados à depressão, foi verificado que a ayahuasca induziu efeitos na modulação dos níveis de cortisol e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (GALVÃO et al., 2018; ALMEIDA et al., 2019), os quais estão envolvidos na etiologia da depressão e atuam na regulação de processos fisiológicos, cognitivos e emocionais (JURUENA et al., 2004; TAPIA-ARANCIBIA et al., 2004; GOLD, 2015). Esses achados, entre outros, têm sido evidenciado às ações das β-carbolinas e *N,N*-dimetiltriptamina em aumentar os níveis de serotonina no SNC, que contribuem para a potencialização da neurotransmissão serotoninérgica.

Quanto aos benefícios da ingestão da ayahuasca, evidenciamos uma busca pelo autoconhecimento, o abandono do uso de álcool, nicotina, cocaína, anfetamina e

outras drogas de abuso (SANTOS et. al., 2006) e remissão de desordens psiquiátricas e psicopatológicas, como comportamento impulsivo, desrespeitoso, raivoso, agressivo, opositor, rebelde, irresponsável, alienado, fracassado, os contornos psicopatológicos de uma compulsão (MENEGUETTI; MENEGUETTI, 2014). Além disso, o consumo da bebida tem sido associado com comportamentos de boa relação social e maturidade emocional, tornando os usuários mais confiantes, descontraídos, otimistas, despreocupados, desinibidos, amigáveis e enérgicos (MENEGUETTI; MENEGUETTI, 2014).

3.2 Antidepressivos que aumentam os níveis de serotonina no SNC

Os antidepressivos são classificados em função da sua ação farmacológica, ao produzirem um aumento da eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (serotonérgica e/ou noradrenérgica e/ou dopaminérgica) (KHUSHBOO, 2017). Esses agentes são capazes de aumentar a concentração de neurotransmissores (especialmente serotonina e noradrenalina) na fenda sináptica através da inibição da MAO, do bloqueio de recaptação neuronal do neurotransmissor ou atuação em autoreceptores pré-sinápticos, como o alfa-2 adrenérgico (CIPRIANI et al., 2018; JARONCZYK; WALORY, 2022; KHUSHBOO, 2017). Os mecanismos de ação das principais classes de antidepressivos que aumentam a concentração de serotonina no SNC foram destacados neste estudo.

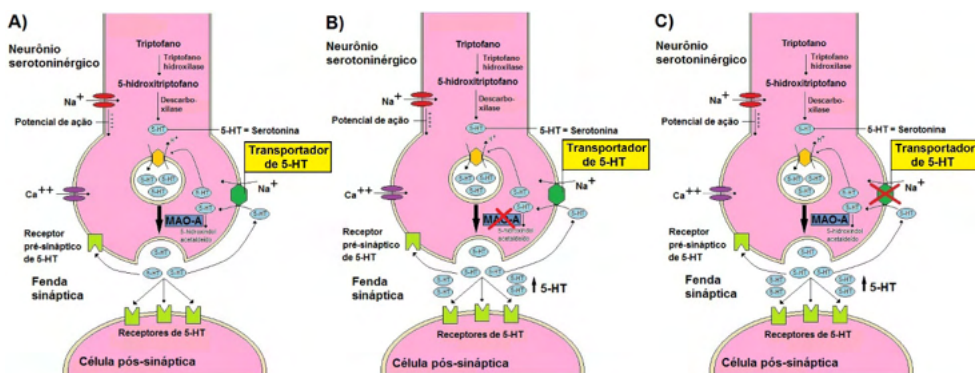
Os antidepressivos inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs) atuam inibindo a atividade da MAO A e MAO B, que estão envolvidas no metabolismo de serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA) (Figura 2). Isocarboxazida, fenelzina e tranilcipromina, por exemplo, são IMAOs não seletivos e irreversíveis tanto da MAO A quanto da MAO B (Tabela 1). Dessa forma, como já dissemos, a inibição dessas enzimas eleva a concentração das monoaminas no SNC e sistema nervoso simpático (SNS). Além disso, existem os IMAOs seletivos irreversíveis (clorgilina) e reversíveis (brofaromina, moclobemida, toloxatona e befloxatona) da MAO-A, que são usados principalmente para controlar crises hipertensivas. Como inibidor seletivo e reversível da MAO-A, a moclobemida age por desaminação da 5-HT e da NA (YOUDIM et al., 2008).

Os inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas denominados antidepressivos tricíclicos (ADTs), têm como mecanismo de ação o bloqueio do transportador pré-sináptico de monoaminas. Os ADTs que caracterizados como aminas terciárias (amitriptilina, clomipamina, doxepina e imipramina) causam uma maior inibição da recaptação de 5-HT, enquanto os ADTs caracterizados como aminas secundárias (desipramina e a nortriptilina) atuam inibindo o transportador de NE (Tabela 1). Nesse sentido, os ADTs aumentam a eficiência da transmissão monoaminérgica, envolvendo os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico através da elevação da concentração sináptica de noradrenalina e serotonina (GILLMAN, 2007; VOS et al., 2021).

Considerando os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), foi publicado o primeiro relato sobre a ação antidepressiva da fluoxetina, a primeira

droga dessa classe de fármacos, em 1974 (HILLHOUSE; PORTER, 2015). A fluoxetina foi aprovada pela FDA em dezembro de 1987 e foi lançada no mercado em janeiro de 1988, sob o nome comercial de Prozac®. Desde a introdução da fluoxetina, vários outros ISRSs foram aprovados pelo FDA (por exemplo, sertralina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina e escitalopram) (Tabela 1) (HILLHOUSE; PORTER, 2015).

Os ISRSs são tão eficazes quanto os ADTs no tratamento da depressão e outras psicopatologias, mas com poucos problemas de tolerabilidade e segurança. Os ISRSs inibem de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica pelo aumento desse neurotransmissor na fenda sináptica (Figura 2) (KHAWAM et al., 2006; ELIAS et al., 2022). No entanto, a potência dessa inibição é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina. A sertralina e paroxetina, por exemplo, são mais potentes em inibir a recaptação da serotonina, enquanto a sertralina apresenta potência relativa em inibir a recaptação de dopamina, o que a diferencia farmacologicamente dos outros compostos ISRSs (KHUSHBOO, 2017; HILLHOUSE; PORTER, 2015; MORENO et al, 1999).



A) Sinapse serotoninérgica. B) Sinapse serotoninérgica após inibição da MAO-A. C) Sinapse serotoninérgica após bloqueio do transportador de 5-HT.

Figura 2 - Esquema ilustrativo mostrando a inibição da MAO e o bloqueio da recaptação de 5-HT.

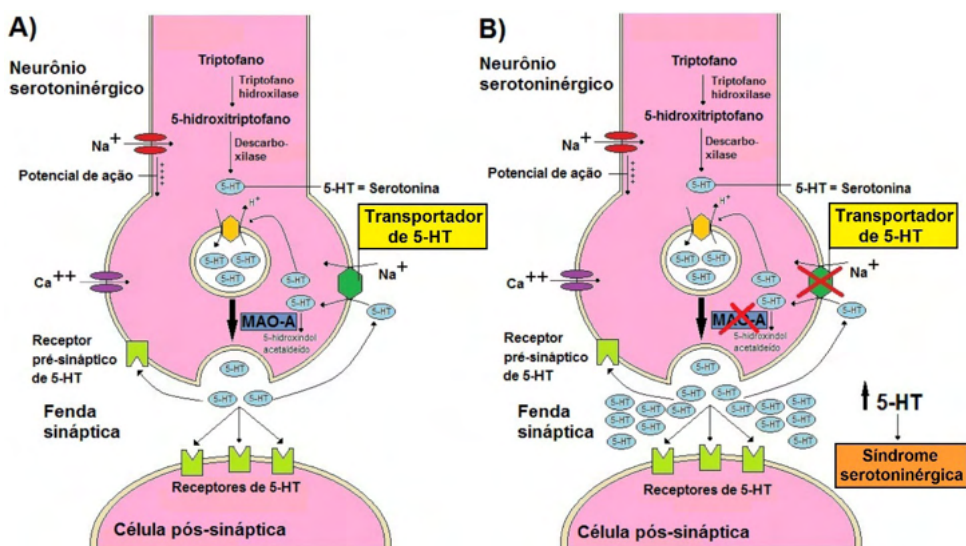
Os inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN), como a venlafaxina e seu metabólito ativo *O*-desmetilvenlafaxina, são seletivos para a recaptação de serotonina e noradrenalina, e apresentam fraca atividade como inibidores da recaptação de dopamina (Tabela 1). O efeito farmacológico da venlafaxina é dependente da dose, pois, em doses baixas, atua essencialmente como um ISRS e em doses médias a altas causa inibição adicional da recaptação de NE. Em doses muito altas também pode ocorrer inibição da recaptação de DA (KHUSHBOO, 2017; MORENO et al., 1999).

Classes dos antidepressivos	Exemplos de Fármacos
Inibidores da monoaminoxidase	Iproniazida, isocarboxazida, tranilcipromina, fenelzina, clorgilina, brofaromina, moclobemida, toloxatona, befloxatona
Inibidores não seletivos de recaptação de monoaminas - Antidepressivos tricíclicos	Imipramina, desipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina, maprotilina
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina	Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina, escitalopram
Inibidores seletivos de recaptação de 5-HT/NE	Venlafaxina, duloxetina

Tabela 1 – Principais classes de antidepressivos que aumentam 5-HT no SNC.

3.3 Síndrome serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica (SS) se desenvolve após o uso simultâneo de dois ou mais agentes que contribuem para aumento nos níveis de serotonina no SNC (Figura 3). Vários medicamentos foram implicados no desenvolvimento dessa síndrome, incluindo aqueles que inibem a degradação da serotonina como os IMAO, aumentando sua concentração na fenda sináptica, ou os precursores da serotonina, L-triptofano e 5-hidroxi-L-triptofano, as substâncias que inibem seletivamente a recaptação de serotonina e os antidepressivos tricíclicos que em nível pré-sináptico bloqueiam de recaptação de NA, 5-HT e em menor proporção de DA. Na clínica, a combinação de um IMAO com um ISRS é a causa mais comum do surgimento da síndrome da serotonina (HILTON et al., 1997; BRITO-DA-COSTA et al., 2020).



A) Sinapse serotoninérgica. B) Sinapse serotoninérgica após inibição da MAO-A e bloqueio do transportador de 5-HT.

Figura 3 - Esquema ilustrativo mostrando a indução da síndrome serotoninérgica.

A síndrome se manifesta por hipertermia, sintomas autonômicos, diaforese, taquicardia, diarreia, alterações do estado mental, mioclonia, incoordenação, hiperreflexia, tremores e rigidez muscular (SCOTTON et al., 2019; WANG et al., 2016). Embora a SS tenha sido atribuída ao aumento da atividade de serotonina no sistema nervoso central, é difícil explicar todas as manifestações clínicas descritas devido ao envolvimento de um único sistema neurotransmissor (STERNBACH, 1991). O conceito de SS tem sido substituído pelo termo “toxicidade da serotonina” sugerindo que o excesso de serotonina no SNC pode ser causado pela interação entre diferentes medicamentos ou substâncias que elevam os níveis de serotonina nas sinapses, como também por um único medicamento (SHIODA et al., 2004). Esse excesso de serotonina tem sido melhor entendido como um espectro de toxicidade, em vez de uma entidade clínica definida, uma síndrome, com clara importância prognóstica (GILLMAN, 1998; DUNKLEY et al., 2003; UDDIN et al., 2017). No entanto, essa síndrome também pode envolver o sistema dopaminérgico (SHIODA et al., 2004).

Callaway e Grob (1998) relataram o caso de um homem em tratamento com fluoxetina que, uma hora após ingerir aproximadamente 100 ml de ayahuasca começou a apresentar tremores, sudorese, calafrios e confusão, que foram intensificados rapidamente e seguidos por tremores motores, náuseas e vômitos, desorientação, profundo desespero e angústia associados às imagens mentais de sua esposa. Esses autores concluíram que a interação entre os potentes alcaloides harmala, inibidores da monoamina oxidase, presentes na ayahuasca e a classe de antidepressivos ISRS foi responsável por induzir a síndrome serotoninérgica com desfecho potencialmente grave (CALLAWAY; GROB, 1998). Um outro estudo, realizado por Pic-Taylor et al. (2015), mostrou que o tratamento de ratas Wistar fêmeas com ayahuasca causou a síndrome comportamental da serotonina observada em dois animais que morreram após a administração de doses de 30X (correspondendo à 9 mg/kg de DMT) e 50X (correspondendo à 15 mg/kg de DMT), onde 1X está relacionado à dose ingerida durante um ritual religioso que equivale a 150 mL para uma pessoa de 70 kg.

A participação em rituais místico-religiosos de pessoas que fazem uso de antidepressivos serotoninérgicos é contraindicada, uma vez que existe a possibilidade do surgimento de toxicidade serotoninérgica em decorrência de interações sinérgicas entre esses medicamentos e os componentes da ayahuasca (COSTA et al., 2005). No entanto, não é comum a existência de relatos de casos de SS causada por interação com a ayahuasca nos grupos ayahuasqueiros, apesar do uso considerável de antidepressivos na população (SOUSA-LIMA; TÓFOLI, 2011; PRADO et al., 2017). Tem sido sugerido que o uso de drogas que inibem seletivamente a recaptação de 5-HT possa, até mesmo, atenuar os efeitos da bebida (SOUSA-LIMA; TÓFOLI, 2011).

Quando presente na bebida da ayahuasca, as β -carbolinas são inibidores reversíveis da MAO-A e atuam para prevenir a desaminação do dimetilriptamina (DMT), elevando os níveis de monoaminas no SNC (CALLAWAY et al., 1999). A tetraidroharmina (THH) parece atuar como um fraco inibidor da recaptação do receptor 5-HT e inibidor da MAO,

o que pode bloquear a recaptação neuronal da serotonina, resultando em altos níveis do neurotransmissor na fenda sináptica, enquanto a DMT tem ação agonista nos receptores de 5-HT (McKENNA et al., 1998).

Em conjunto, as ações das β -carbolinas e DMT potencializam as vias serotoninérgicas, levando ao surgimento de efeitos adversos (hipertensão, palpitação, taquicardia, tremores, midríase, euforia e excitação agressiva, náuseas, vômitos e diarreia), que podem estar relacionados à SS (COSTA et al., 2005). Contudo, o consumo de ayahuasca e antidepressivos chama a atenção de pesquisadores e profissionais, uma vez que esses agentes também são capazes de aumentar os níveis de serotonina no SNC por, além de inibir a monoamino-oxidase A, bloquear a recaptação neuronal ou antagonizar os receptores alfa-2 adrenérgicos (CIPRIANI et al., 2018; JARONCZYK; WALORY, 2022; KHUSHBOO, 2017). Portanto, mesmo com a falta de estudos específicos, os mecanismos apresentados são indicativos de ações sinérgicas entre os componentes da ayahuasca e antidepressivos.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente capítulo discorreu sobre o uso da ayahuasca nos rituais de religiões sincréticas do Brasil e um possível efeito tóxico, devido interação com drogas antidepressivas. Os participantes desses novos movimentos religiosos, além da busca pelo autoconhecimento, também estão interessados em abandonar o abuso de álcool, da nicotina, cocaína, anfetamina e a cura para desordens psiquiátricas e psicopatológicas.

Como foi observado na literatura especializada, a bebida contém β -carbolinas e dimetilriptamina. Essas substâncias potencializam as vias serotoninérgicas por inibir a MAO-A e bloquear a recaptação de serotonina nos terminais sinápticos ou agir como agonista da serotonina. Esses mecanismos podem, em parte, justificar os efeitos farmacológicos e adversos, como antidepressivos, alucinógenos, alterações da percepção, cognição, volição e afetividade, entre outros. O uso da ayahuasca também pode ocasionar hipertensão, palpitação, taquicardia, tremores, midríase, euforia e excitação agressiva, náuseas, vômitos e diarreia, efeitos que podem estar relacionados à SS devido ao aumento dos níveis de serotonina no SNC.

Existem vários indícios que a ayahuasca causa benefícios na saúde do indivíduo com melhora de transtornos mentais e bem estar psicossocial. No entanto, o uso em conjunto com antidepressivos pode levar a ações sinérgicas que exacerbam a neurotransmissão serotoninérgica no SNC, ocasionando um maior risco do desenvolvimento de efeitos adversos. Portanto, para um melhor entendimento da segurança e dos benefícios, sugere-se estudos mais aprofundados sobre os efeitos da bebida e de seus componentes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R. N.; GALVÃO, A. C. M.; SILVA, F. S.; SILVA, E. A. S.; PALHANO-FONTES, F.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; ARAÚJO L. S. B.; LOBÃO-SOARES, B.; GALVÃO-COELHO, N. L. Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of Ayahuasca: Observation from a randomized controlled trial. **Frontiers in Psychology**, v. 10, p. 1-13, 2019.
- AIRAKSINEN, M. M.; SVENSK, H.; TUOMISTO, J.; KOMULAINEN, H. Tetrahydro- β -carbolines and corresponding tryptamines: *In vitro* inhibition of serotonin and dopamine uptake by human blood platelets. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 46, n. 4, p. 308-313, 1980.
- ANDERSON, B.T. Ayahuasca as antidepressant? Psychedelics and styles of reasoning in psychiatry. **Anthropology of Consciousness**, v. 23, n. 1, p. 44-59, 2012.
- BARBOSA, P. C. R.; TÓFOLI, L. F.; BOGENSCHUTZ, M. P.; HOY, R.; BERRO, L. F.; MARINHO, E. A. V.; ARECO, K. N.; WINKELMAN, M. J. Assessment of alcohol and tobacco use disorders among religious users of Ayahuasca. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 1-12, 2018.
- BRITO-DA-COSTA, A.M.; DIAS-DA-SILVA, D.; GOMES, N.G.M.; DINIS-OLIVEIRA, R.J.; MADUREIRA-CARVALHO, Á. Toxicokinetics and toxicodynamics of ayahuasca alkaloids *N,N*-dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: Clinical and forensic impact. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 11, p. 1-36, 2020.
- BUCKHOLTZ, N. S.; BOGGAN, W. O. Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by beta-carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. **Biochemistry Pharmacology**, v. 26, n. 21, p. 1991-1996, 1977.
- CALLAWAY, J.C.; AIRAKSINEN, M. M.; McKENNA, D. J.; BRITO, G. S.; GROB, C. S. Platelet serotonin uptake sites increase in drinkers of ayahuasca. **Psychopharmacology**, v. 116, n. 3, p. 385-387, 1994.
- CALLAWAY, J. C.; GROB, C. S. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 30, n. 4, p. 367-369, 1998.
- CALLAWAY, J. C.; McKENNA, D. J.; GROB, C. S.; BRITO, G. S.; RAYMON, L. P.; POLAND, R. E.; ANDRADE, E. N.; ANDRADE, E. O.; MASH, D. C. Pharmacokinetics of hoasca alkaloids in healthy humans. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 65, n. 3, p. 243-256, 1999.
- CARLINI, E. A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 75, n. 3, p. 501-512, 2003.
- CARLINI, E. A.; MAIA, L. O. Plant and fungal hallucinogens as toxic and therapeutic agents. In: GOPALAKRISHNAKONE, P.; CARLINI, C. R.; LIGABUE-BRAUN, R. **Plant Toxins**. Springer Netherlands, 2015. p. 36-80.
- CATA-PRETA, E. G.; SERRA, Y. A.; MOREIRA-JUNIOR, E. C.; REIS, H. S.; KISAKI, N. D.; LIBARINO-SANTOS, M.; SILVA, R. R. R.; BARROS-SANTOS, T.; SANTOS, L. C.; BARBOSA, P. C. R.; COSTA, J. L.; OLIVEIRA-LIMA, A. J.; BERRO, L. F.; MARINHO, E. A. V. Ayahuasca and its DMT- and β -carbolines - containing ingredients block the expression of ethanol-induced conditioned place preference in mice: Role of the treatment environment. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1-14, 2018.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T. A.; SALANTI, G.; CHAIMANI, A.; ATKINSON, L. Z.; OGAWA, Y.; LEUCHT, S.; RUHE, H. G.; TURNER, E. H.; HIGGINS, J. P. T.; EGGER, M.; TAKESHIMA, N.; HAYASAKA, Y.; IMAI, H.; SHINOHARA, K.; TAJIKA, A.; IOANNIDIS, J. P. A.; GEDDES, J. R. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, v. 391, n. 10128, p. 1357-1366, 2018.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 3, p. 272-278, 2005.

COSTA, M. C. M.; FIGUEIREDO, M. C.; CAZENAVE, S. O. S. Ayahuasca: Uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 6, p. 310-318, 2005.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E.; SOLER, J.; ELICES, M.; PASCUAL, J. C.; ÁLVAREZ, E.; REVENGA, M. F.; FRIEDLANDER, P.; FEILDING, A.; RIBA, J. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Research Bulletin**, v. 126, part. 1, p. 89-101, 2016.

DUNKLEY, E. J. C.; ISBISTER, G. K.; SIBBRITT, D.; DAWSON, A. H.; WHYTE, I. M. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 96, n. 9, p. 635-642, 2003.

ELIAS, E.; ZHANG, A. Y.; MANNERS, MELISSA T. Novel pharmacological approaches to the treatment of depression. **Life**, v. 12, n. 2, p. 1-31, 2022.

FONTANILLA, D.; JOHANNESSEN, M.; HAJIPOUR, A. R.; COZZI, N. V.; JACKSON, M. B.; RUOHO, A. E. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. **Science**, v. 323, n. 5916, p. 934-937, 2009.

GALVÃO, A. C. M.; ALMEIDA, R. N.; SILVA, E. A. S.; FREIRE, F. A. M.; PALHANDO-FONTES, F.; ONIAS, H.; ARCOVERDE, E.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; ARAÚJO, D. B.; LOBÃO-SOARES, B.; GALVÃO-COELHO, N. L. Cortisol modulation by ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 1-10, 2018.

GILLMAN, P. K. Serotonin syndrome: history and risk. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 482-491, 1998.

GILLMAN, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, p. 737-748, 2007.

GLENNON, R.A.; DUKAT, M.; GRELLA, B.; HONG, S.; COSTANTINO, L.; TEITLER, M.; SMITH, C.; EGAN, C.; DAVIS, K.; MATTSON, M.V. Binding of beta-carbolines and related agents at serotonin (5-HT(2) and 5-HT(1A)), dopamine (D(2)) and benzodiazepine receptors. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 60, n. 2, p. 121-132, 2000.

GOLD, P.W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 32-47, 2015.

GONÇALO, C. S.; CASTRO, C. M.; BONON, M. M.; MOTTA, P. M. R.; DAHDAL, A. B.; BATISTA, J. C.; HIRAYAMA, M. S.; PERES, S. M. P.; BARROS, N. F. Planejamento e execução de revisões sistemáticas da literatura. **Brasília Médica**, v. 49, n. 2, p. 104-110, 2012.

GRELLA, B.; DUKAT, M.; YOUNG, R.; TEITLER, M.; HERRICK-DAVIS, K.; GAUTHIER, C.B.; GLENNON, R.A. Investigation of hallucinogenic and related β -carbolines. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 50, n. 2, p. 99-107, 1998.

GROB, C. S.; MCKENNA, D. J.; CALLAWAY, J. C.; BRITO, G. S.; NEVES, E. S.; OBERLANDER, G.; SAIDE, O. L.; LABIGALINI, E.; TACLA, C.; MIRANDA, C. T.; STRASSMAN, R. J.; BOONE, K. B. Human psychopharmacology of Hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brasil. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 184, n. 2, p. 86-94, 1996.

HILLHOUSE, T. M.; PORTER, JOSEPH H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 1-21, 2015.

HILTON, S. E., MARADIT, H., MÖLLER, H. J. Serotonin syndrome and drug combinations: focus on MAOI and RIMA. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 247, n. 3, p. 113-119, 1997.

JARONCZYK, M.; WALORY, J. Novel molecular targets of antidepressants. **Molecules**, v. 27, n. 2, p. 1-20, 2022.

JURUENA, M. F., CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.

KHAWAM, E. A.; LAURENCIC, G.; MALONE JR, D. A. Side effects of antidepressants: An overview. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 73, n. 4, p. 351-361, 2006.

KHUSHBOO, S. B. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. **Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering**, v. 3, n. 5, p. 437-448, 2017.

LABIGALINI JUNIOR, E. **O Uso de ayahuasca em um contexto religiosos por ex-dependentes de álcool – Um estudo qualitativo**. Dissertação. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Mestrado em Saúde Mental. São Paulo. 1994.

LIPPKE, K. P.; SCHUNACK, W. G.; WENNING, W.; MÜLLER, W. E. beta-Carbolines as benzodiazepine receptor ligands. 1. Synthesis and benzodiazepine receptor interaction of esters of beta-carboline-3-carboxylic acid. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 4, p. 499-503, 1983.

LIWSZYC, G. E.; VUORI, E.; RASANEN, I.; ISSAKAINEN, J. Daimé – A ritual herbal potion. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 91-92, 1992.

LUNA, L. E. The healing practices of a Peruvian shaman. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 11, n. 2, p. 123-133, 1984.

MCKENNA, D. J.; TOWERS, G. H. N.; ABBOTT, F. Monoamino oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline constituents of Ayahuasca. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 195-223, 1984.

McKENNA, D.J.; REPKE, D.B.; LO, L.; PEROUTKA, S.J. Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. **Neuropharmacology**, v. 29, n. 3, p.193-198, 1990.

McKENNA, D. J.; CALLAWAY, J. C.; GROB, CHARLES S. The scientific investigation of ayahuasca: a review of past and current research. **The Heffter Review of Psychedelic Research**, v. 1, p. 65-76, 1998.

McKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 102, n. 2, p. 111-129, 2004.

MENEGUETTI, D. U. O.; MENEGUETTI, N. F. S. P. Benefícios a saúde ocasionados pela ingestão da ayahuasca: contexto social e ação neuropsicológica, fisi imunológica, microbiológica e parasitária. **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental**, v. 6, n. 13, p. 104-121, 2014.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. S124-S140, 1999.

OSÓRIO, F. L.; SANCHES, R. F.; MACEDO, L. R.; SANTOS, R. G.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; WICHERT-ANA, L.; ARAUJO, D. B.; RIBA, J.; CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 37, n. 1, p. 13-20, 2015.

OTT, J. **Ayahuasca Analogues: Pangæan Entheogens**. 1ª ed., Kennewick, Washington: Natural Products Books Co.; 1994. 127p.

PALHANO-FONTES, F.; ANDRADE, K.C.; TOFOLI, L.F.; SANTOS, A.C.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; RIBEIRO, S.; ARAUJO, D.B. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p. 1-13, 2015.

PIC-TAYLOR, A.; MOTTA, L. G.; MORAIS, J. A.; JUNIOR, W. M.; SANTOS, A. F. A.; CAMPOS, L. A.; MORTARI, M. R.; VON ZUBEN, M. V.; CALDAS, E. D. Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. **Behavioural Processes**, v. 118, p. 102-110, 2015.

PRADO, M. A. M. B.; FRANCISCO, P. M. S. B.; BARROS, M. B. A. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 4, p. 747-758, 2017.

RIBA, J.; RODRIGUEZ-FORNELLS, A.; URBANO, G.; MORTE, A.; ANTONIJOAN, R.; MONTERO, M.; CALLAWAY, J.C.; BARBANOJ, M.J. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 154, n. 1, p. 85-95, 2001.

RIBA, J.; VALLE, M.; URBANO, G.; YRITIA, M.; MORTE, A.; BARBANOJ, M.J. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 1, p. 73-83, 2003.

RIBA, J.; MCILHENNY E.H.; VALLE, M.; BOUSO, J.C.; BARKER, S.A. Metabolism and disposition of N, N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. **Drug Testing Analysis**, v. 4, n. 7-8, p. 610-616, 2012.

RIVIER, L.; LINDGREN, J-E. "Ayahuasca," the South American hallucinogenic drink: An ethnobotanical and chemical investigation. **Economic Botany**, v. 26, n. 2, p. 101-129, 1972.

SANCHES, R. F.; OSÓRIO, F. L.; SANTOS, R. G.; MACEDO, L. R. H.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; WICHERT-ANA, L.; ARAUJO, D. B.; RIBA, J.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 77-81, 2016.

SANTOS, R. G., MORAES, C. C., HOLANDA, A. Ayahuasca e Redução do Uso Abusivo de Psicoativos: Eficácia Terapêutica? **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 22, n. 3, p. 363-370, 2006.

SANTOS, G. R. Ayahuasca: neuroquímica e neurofarmacologia. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v.3, n. 1, p.1-11, 2007.

SANTOS, R. G.; GRASA, E.; VALLE, M.; BALLESTER, M. R.; BOUSO, J. C.; NOMDEDÉU, J. F.; HOMS, R.; BARBANOJ, M. J.; RIBA, J. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. **Psychopharmacology**, v. 219, n. 4, p. 1039-1053, 2012.

SCOTTON, W. J.; HILL, L. J.; WILLIAMS, A. C.; BARNES, N. M. Serotonin syndrome: Pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 12, p. 1-14, 2019.

SHANON, B. Ayahuasca visualizations: A structural typology. **Journal of Consciousness Studies**, v. 9, n. 2, p. 3-30, 2002.

SHIODA, K.; NISIJIMA, K.; YOSHINO, T.; KATO, S. Extracellular serotonin, dopamine and glutamate levels are elevated in the hypothalamus in a serotonin syndrome animal model induced by tranlycypromine and fluoxetine. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 28, n. 4, p. 633-640, 2004.

SOUSA-LIMA S. A.; TÓFOLI L. F. An epidemiological surveillance system by the UDV: Mental health recommendations concerning the religious use of hoasca. In: Labate, B. C.; Jungaberle, H., editors. **The internationalization of ayahuasca**. Zurich/Berlin: LIT Verlag, 2011. p. 185-199.

STERNBACH, H. The serotonin syndrome. **American Journal of Psychiatry**, v. 148, n. 6, p. 705-713, 1991.

STRASSMAN, R. J.; QUALLS, C. R. Dose-response study of *N,N*-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic and cardiovascular effects. **Archives of General Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 85-97, 1994a.

STRASSMAN, R. J.; QUALLS, C. R.; UHLENHUTH, E.; KELLNER, R. Dose-response study of *N,N*-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. **Archives of General Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 98-108, 1994b.

SU, T. P.; HAYASHI, T; VAUPEL, D. B. When the endogenous hallucinogenic trace amine *N,N*-Dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. **Science Signaling**, v. 2, n. 61, p. 1-7, 2009.

TAPIA-ARANCIBIA L.; RAGE F.; GIVALOIS L.; ARANCIBIA S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 25, n. 2, p. 77-107, 2004.

TUPPER, K. W. The globalization of ayahuasca: Harm reduction or benefit maximization? **International Journal of Drug Policy**, v. 19, n. 4, p. 297-303, 2008.

UDENFRIEND, S.; WITKOP, B.; REDFIELD, B.; WEISSBACH, H. Studies with the reversible inhibitors of monamine oxidase: harmaline and related compounds. **Biochemical Pharmacology**, v. 1, n. 2, p. 160-165, 1958.

UDDIN, M. F.; ALWEIS, R.; SHAH, S. R.; LATEEF, N.; SHAHNAWAZ, W.; OCHANI, R. K.; DHARANI, A. M.; SHAH, S. A. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: A review. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, v. 11, n. 9, p. OE05-OE07, 2017.

VIANA, D. S.; NASCIMENTO, P. R. S.; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. Plantas medicinais com potencial uso na fitoterapia antidepressiva: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, e274101522819, 2021

VOS, C. F.; AARNOUTSE, R. E.; OP DE COUL, M. J. M.; SPIJKER, J.; GROOTHEDDE-KUYVENHOVEN, M. M.; MIHAESCU, R.; WESSELS-BASTEN, S. J. W.; ROVERS, J. J. E.; TER HARK, S. E.; SCHENE, A. H.; HULSCHER, M. E. J. L.; JANZING, J. G. E. Tricyclic antidepressants for major depressive disorder: a comprehensive evaluation of current practice in the Netherlands. **BMC Psychiatry**, v. 21, n. 481, p.1-11, 2021.

WANG, Y-H.; SAMOYLENKO, V.; TEKWANI, B. L.; KHAN, I. A.; MILLERD, L. S.; CHAURASIYA, N. D.; RAHMAN, M. M.; TRIPATHI, L. M.; KHAN, S. I.; JOSHI, V. C.; WIGGER, F. T.; MUHAMMAD, I. Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease. **Journal of Ethnopharmacology**, v.128, n. 3, p. 662-671, 2010.

WANG, R. Z.; VASHISTHA, V.; KAUR, S.; HOUCHEMS, N. W. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 83, n. 11, p. 810-817, 2016.

YOUDEM, M. B. H.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K. F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. **Nature Reviews – Neuroscience**, v. 7, p. 295-309, 2006.

YRITIA, M.; RIBA, J.; ORTUÑO, J.; RAMIREZ, A.; CASTILLO, A.; ALFARO, Y.; TORRE, R.; BARBANOJ, M. J. Determination of N,N-dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca. **Journal of Chromatography B - Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 779, n. 1, p. 271-281, 2002.

O USO DO GINKGO BILOBA NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Data de aceite: 04/07/2022

Larissa Kalyne Gomes Barros

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
Unifavip Wyden
Santa Cruz do Capibaribe - PE
<http://lattes.cnpq.br/5452004569407601>

Joao Paulo de Melo Guedes

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
Unifavip Wyden
Caruaru - PE
<http://lattes.cnpq.br/4100570909591475>

RESUMO: A *Ginkgo biloba* é uma planta medicinal ancestral da China, considerada como um fóssil vivo, pois sua existência segundo estudos se dá desde a época dos dinossauros, há mais de 200 milhões de anos. Por sobreviver às explosões atômicas é vista como um símbolo de paz e harmonia. A *Ginkgo biloba* também é conhecida como mangueira do Japão, árvore avenca ou simplesmente ginkgo. Sua principal ação é o estímulo cerebral. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso da *Ginkgo biloba* no tratamento de Alzheimer onde são mostradas suas utilidades fitoterápicas e suas melhorias com o uso contínuo.

PALAVRAS - CHAVE: *Ginkgo biloba* l, Alzheimer, estimulação cerebral, demência.

USE OF GINKGO BILOBA IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S

ABSTRACT: *Ginkgo biloba* is an ancestral

medicinal plant from China, considered a living fossil, since its existence, according to studies, dates back to the time of the dinosaurs, more than 200 million years ago. By surviving atomic explosions it is seen as a symbol of peace and harmony. *Ginkgo biloba* is also known as the Japanese mango tree, maidenhair tree or simply ginkgo. Its main action is brain stimulation. The present work aims to carry out a literature review on the use of *Ginkgo biloba* in the treatment of Alzheimer's where its phytotherapeutic uses and its improvements with continuous use are shown.

KEYWORDS: *Ginkgo biloba* l, Alzheimer's, brain stimulation, dementia.

1 | INTRODUÇÃO

O conhecimento popular é passado de geração para geração, onde as plantas medicinais têm uma grande utilização como fonte de cura na medicina popular fato que pode ser constatado em pesquisas que 80% da população mundial faz uso de ervas medicinais em suas enfermidades obtendo êxito em suas ações de cura. (ROSA, et al. 2011).

O *Ginkgo biloba* é uma planta medicinal considerada um fóssil vivo, muito vendida na atualidade por apresentar uma série de metabólitos secundários (terpenoides, polifenóis alifáticos, ácidos orgânicos, carboidratos, ácidos graxos, lipídios, sais inorgânicos e aminoácidos).(SINGH, FITOTERAPIA, 2008).

Segundo pesquisas o desgaste populacional tem ocasionado uma patologia, muito freqüente que é o distúrbio da memória (com exceção de uma minoria de casos), esse fato se torna desanimador, pois as opções terapêuticas são bem limitadas fazendo com que o uso dos fitoterápicos se torne uma predileção ao alcance de todos. (CARMO FILHO, 2010).

A eficácia de um extrato padrão no controle de sinais e sintomas associados a distúrbios da memória e demência pode variar conforme os tipos de indivíduos estudados, os resultados são notórios em pacientes que apresentam um quadro maior de sintomas do que em indivíduos saudáveis. (LE BARRES, 2000).

O extrato das folhas da *Ginkgo biloba L* esta se tornando um dos suplementos alimentares mais utilizados no intuito de melhorar a memória, esse evento fornece impulso para possíveis terapias e estratégias racionais baseadas em recursos que visam a neuro regeneração. (LU. YEIAN, 2001).

2 | METODOLOGIA

Realizado através de revisão de literatura de modelo narrativo, sendo possível relatar estudos apresentados em outros artigos, a partir do ponto de vista e compreensão do pesquisador tal como outros fizeram.

O estudo vigente envolve artigos científicos que foram publicados no período de 33 anos entre 1988 a 2021. Sendo coletados artigos científicos de acordo com a temática presente nesse trabalho.

3 | GINKGO BILOBA L

A *Ginkgo biloba* é uma espécie vegetal da família Ginkgoaceae, há relatos quanto ao seu uso terapêutico desde 2800 a.C. (SCHNEIDER, 2007). Tida como planta ancestral e vista pelos pesquisadores como um fóssil vivo, símbolo de paz e harmonia , tornou-se um fitoterápico tradicional da medicina chinesa onde suas bioatividades são notáveis apresentando precisão, repetição e recuperação de resultados estes expostos em estudos específicos *Ginkgo biloba*.(LINY, ET, AL. 2019).

Estudos mostram a eficácia do extrato do *Ginkgo biloba* no tratamento de Alzheimer, foi levada em consideração a resposta obtida em idosos que demonstraram um resultado diferenciado, ou seja, um índice maior de resposta ao tratamento comparado a indivíduos assintomáticos. (NASSIS, 2001).

Tendo como ponto de partida a composição bioquímica da droga original (a folha) o modo de cultivo, colheita e extração são padronizados e controlados eliminando assim substancias indesejáveis e preservando as substâncias flavonóides (glicosídeos e terponóides).(Drieu, 1988.) S flavonóides de *Ginkgo biloba* são um dos suplementos de ervas mais populares por apresentarem um grande resultado aos seus usuários, esse fato se da à forma de preparo que depende de fatores como a fotossíntese, a idade da árvore,

a estação do ano entre outros que definem o seu resultado desejado. (CHENG, SHUI, YUAN, 2009).

Tendo esses pontos como referencia pode-se observar os métodos qualitativos e quantitativos de gramatografia, onde os flavonóides são separados em duas fases, sendo que a primeira abrange a cromatográfico quantitativo da aglicona e a segunda é o método de impressão digital onde são identificados os 33 flavonóides do *Ginkgo biloba*. (HASLER, A.STIVHER, 1992).

O extrato vegetal da *Ginkgo biloba* tem como referencia de uso o alívio dos sintomas associados ao déficit cognitivo (diminuição da memória falta de concentração e tontura). Entende-se que o efeito terapêutico da *Ginkgo biloba* é baseado em muitos constituintes ativos com propriedades vasoativas, as quais eliminam os radicais livres. (SOHO. LM, B, 1998).

Com o avanço da idade os indivíduos sentem drasticamente os distúrbios da memória. Esse fato trás grandes desafios para as indústrias farmacêuticas, pois encontram dificuldades em elaborar formulas que tenham resultados satisfatórios, das composições ao vários tratamentos de prevenção e cura. Pode-se evidenciar a estimulação cerebral tendo como base a utilização da *Ginkgo biloba* como forma de tratamento em indivíduos que ao utilizarem essa folha respondiam claramente aos estímulos. (LEITE, 2010).

4 | CONTITUENTES QUIMICOS

Como referencia em estudos vivenciados entre os anos de 2015 a 2020. Tendo como ponto de base a folha da *Ginkgo biloba* sendo uma importante droga para fins terapêuticos onde as constituintes flavonas, flavononas, flavonoooides e terpenoides são obtidos através do método de extração e purificação para sua alto eficiência e detecção de problemas cerebrais. (LIU, 2021).

E constatado que o extrato do *Ginkgo biloba* representa uma única alternativa de fitoterápico em medicamentos utilizados para alta demência e na terapia de declínio cognitivo e do Alzheimer. (UDE, 2013).

5 | ALZHEIMER

O Alzheimer é uma doença patogênica neurológica associada sempre à idade onde os efeitos das manifestações cognitivas são vistas de modo progressivo e incapacitado afetando altamente um percentual de 10 % dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima dos 80 anos. Com base nesses dados acredita-se que 25% da população será idosa em 2050, aumentando assim a prevalência da doença, pois seus sintomas iniciais se caracterizam pela perca de memória recente e da cognição, linguagem e nas funções visuo-espaciais. (SERENIKI, ADRIANA, VITAL. 2008).

Tendo em vista o acréscimo da expectativa de vida nosso planeta surge situações

as quais os indivíduos são acometidos, dentre elas pode-se destacar o Alzheimer. Estudos mostram que os achados mais importantes no D.N.A em cérebros de pacientes atingidos são placas senis, os emaranhados neurofibrilares e a extensa perda neuronal. (FRIDMAN, CINTIA, ET.AL, 2004).

A principal etapa do diagnóstico dessa forma de demência é o exame clínico, baseado em teste ou rastreios cognitivos que na maioria das vezes não são feitos em estágio inicial. (APRAHAMTAN, IVAN. 2009).

A partir do momento da descoberta da demência o indivíduo começa a perder sua autonomia e forma lenta porém a doença vai tendo sua evolução fazendo com que o indivíduo necessite de um cuidador que futuramente será indispensável para sua vivência, uma vez que as atividades básicas diárias não podem ser administradas por ele devido as suas limitações motoras. (ABREU, IZABELLA, DUTRA, 2005).

6 | ATIVIDADE FARMACOLOGICA DO GINKGO BILOBA L

Uma das características da fitoterapia é a prevenção e o tratamento de enfermidades onde são utilizadas plantas medicinais. A *Ginkgo biloba* tem um grande destaque entre os fármacos por possuir propriedades farmacológicas de atividade cardiovascular como memória, consulta e aprendizado. A *ginkgo biloba* pode ser encontrada de varias maneiras em extrato seco, comprimidos e granel. (STRE UEL, JAMILLY LEAL. 2019).

A *Ginkgo biloba* possui ampla ação antioxidante e mostrando-se bastante útil no alívio de sintomas de disfunção cognitiva em idosos. Já que os indivíduos jovens não apresentam essa disfunção. O *Ginkgo biloba* atua no aumento do fluxo sanguíneo dos tecidos protegendo-os contra os danos causados pela hipoxia. Sua indicação terapêutica consiste em casos de desordem que podem acarretar na perda de memória. (LEITE, T.C.C, 2010).

7 | TOXICIDADE E CONTRAINDICAÇÃO DO GINKGO BILOBA L

O uso da *Ginkgo biloba L* é contra indicado em pacientes menores de 12 anos, pacientes com coagulopatias ou em uso de coagulantes e anti plaquetaria devem ter maior atenção. Apesar de não indicarem em estudos experimentais, qualquer ação teratogênica recomenda-se evitar o uso nos primeiros três meses de gestação. Podendo também ocorrer distúrbios gastrointestinais, cefaléias, reações alérgicas cutâneas (hiper reações, edema e prurido). Também foram relatados enjôos, palpitações e alergias. (BLUMENTAL. 1987).

8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo em questão teve como interesse mostrar a utilização da *Ginkgo biloba L* no tratamento de Alzheimer mesmo com os estudos presentes a *Ginkgo biloba* é uma

planta medicinal que necessita ser estudada de forma mais profunda em relação ao seu desempenho em diversas funções.

Os dados citados nesse artigo comprovam a ação farmacológica da *Ginkgo biloba* e seus benefícios como paliativo na perda de função cerebral associado a um conjunto de fatores como leitura busca de informações visuais entre outros. Através de seus constituintes químicos diterpenos (ginkgolidios, A,B, C, J, I, M), flavonóides e hidrocarbonetos, os mais abundantes e que demonstram maior ação anti inflamatória melhorando assim sintomas de demência.

Uma das atividades desempenhadas pelo *Ginkgo biloba* vista em estudos de casos foi à melhora da circulação sanguínea. Observou-se a diminuição da pressão dos vasos sanguíneos e do coração. Pode-se ressaltar que seu efeito também depende da dose e do tempo de uso. Por falta de estudos com maior precisão o *Ginkgo biloba L* não é indicado para pessoas com problemas de hipertensão e gestantes.

REFERÊNCIAS

ABREU, Izabella Dutra de; FORLENZA, Orestes Vicente; BARROS, Hélio Lauar de. **Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia**. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. **Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico**. Rev Bras Clin Med, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009.

CARMO FILHO, Aureo do; FAKOURY, Max Kopti; FERRY, Fernando Raphael de Almeida. **Ginkgo biloba e memória-revisão sistemática**. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 13, n. 1, p. 145-152, 2010.

CHAN, Po-Chuen; XIA, Qingsu; FU, Peter P. **Extrato de folhas de Ginkgo biloba: efeitos biológicos, medicinais e toxicológicos**. Revista de ciências ambientais e saúde parte C , v. 25, n. 3, pág. 211-244, 2007.

CHENG, Shui-Yuan; XU, Feng; WANG, Yan. **Avanços no estudo de flavonóides em folhas de Ginkgo biloba**. Journal of Medicinal Plants Research , v. 3, n. 13, pág. 1248-1252, 2009.

FRIDMAN, Cintia et al. **Alterações genéticas na doença de Alzheimer**. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.

HASLER, A.; STICHER, O.; MEIER, B. **Identificação e determinação dos flavonóides de Ginkgo biloba por cromatografia líquida de alta eficiência**. Journal of Chromatography A , v. 605, n. 1, pág. 41-48, 1992.

LEITE, T. C. C.; BRANCO, A. **Análise das bulas de medicamentos à base de Ginkgo biloba L**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 31, n. 1, 2010.

LIU, Lingmei et al. **Avanços nos constituintes químicos e análise química da folha, extrato e fitofármacos de Ginkgo biloba**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis , v. 193, p. 113704, 2021.

MCKENNA, Dennis J.; JONES, Kenneth; HUGHES, Kerry. **Eficácia, segurança e uso de ginkgo biloba em aplicações clínicas e pré-clínicas**. Terapias alternativas em saúde e medicina , v. 7, n. 5, pág. 70, 2001.

NASSIS, Cristina de Zotti et al. **Ginkgo biloba**. RBM rev. sutiãs. méd ., pág. 690-690, 2001.

ROSA, Caroline da; CÂMARA, Sheila Gonçalves; BÉRIA, Jorge Umberto. **Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde**. Ciência & saúde coletiva, v. 16, n. 1, p. 311-318, 2011.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbatto Frazão. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos**. Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 30, 2008.

SINGH, Bikram et al. **Biologia e química de Ginkgo biloba**. Fitoterapia , v. 79, n. 6, pág. 401-418, 2008.

UDE, Christian; SCHUBERT-ZSILAVECZ, Manfred; WURGLICS, Mario. **Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients**. Clinical pharmacokinetics, v. 52, n. 9, p. 727-749, 2013.

CAPÍTULO 6

HANSENÍASE NO BRASIL

Data de aceite: 04/07/2022

Danielle Freire Goncalves

Enfermagem-Universidade do Estado do Pará

Milena Brandao Rios

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Julia Fernanda Gouveia Costa

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Iara Priscila Inacio de Freitas

Medicina- Centro Universitário Tocantinense
Antonio Carlos

Samantha Costa de Sousa

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Tainá Ferreira Soares

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Adriane Nunes de Jesus Melo

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Ivana Maria Herenio dos Santos

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Tonny Venâncio de Melo

Medicina- Instituto Tocantinense Presidente
Antonio Carlos

Walker Alves Costa

Medicina- Instituto Tocantinense Presidente
Antonio Carlos

Thais de Carvalho Costa

Medicina- Instituto Tocantinense Presidente
Antonio Carlos

Maria Gabriel Rocha Leão

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Mercia Rodrigues Lacerda

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

Mercia Pontes Alves

Medicina- Faculdade de Medicina de Marabá

RESUMO: A hanseníase abrange todo o mundo há muitos séculos, sendo um grave problema de saúde pública no Brasil. Tal infecção é acusada por um bacilo álcool-ácido resistente denominado *Mycobacterium leprae* e pelo *Mycobacterium lepromatosis*. A incidência da hanseníase está diretamente ligada às condições sociais e sanitárias da população atingida, sendo mais prevalente em populações mais pobres por suas manifestações clínicas estarem ligadas ao sistema imunológico da pessoa. Os indivíduos portadores de hanseníase podem apresentar episódios inflamatórios chamados de reações hansênicas, elas ocorrem devido a resposta do organismo ao antígeno do *M. leprae* e podem ocorrer antes, durante e depois da terapia multimedicamentosa, podendo envolver a pele, olhos e nervos.

PALAVRAS-CHAVE: Hanseníase, Brasil, Saude Publica.

ABSTRACT: Leprosy covers the whole world for many centuries, being a serious public health problem in Brazil. Such an infection is caused by an alcohol-acid resistant bacillus called *Mycobacterium leprae* and by *Mycobacterium lepromatosis*. The incidence of leprosy is directly linked to the social and health conditions of the affected population, being more prevalent in

poorer populations because its clinical manifestations are linked to the person's immune system. Individuals with leprosy may present inflammatory episodes called leprosy reactions, they occur due to the body's response to the *M. leprae* antigen and may occur before, during and after multidrug therapy, and may involve the skin, eyes and nerves.

KEYWORDS: Leprosy, Brazil, Public Health.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é um problema de saúde a nível global. Consiste em uma infecção causada por bacilos álcool-ácido resistentes *Mycobacterium leprae* e pelo *Mycobacterium lepromatosis*. A colonização desses bacilos envolve a pele e nervos periféricos e, ao contrário do que muitas pessoas acreditam, não se trata de uma doença altamente contagiosa e seu tratamento é muito eficaz. O *M. leprae* e o *M. lepromatosis* clinicamente são indistinguíveis, apresentam os mesmos sintomas, respondem ao mesmo tratamento e têm prognóstico comparável, biologicamente eles se diferem apenas o suficiente para considerá-los como espécies separadas, ambos são parasitas intracelulares obrigatórios, pois se alojam nas células de Schwann, onde possuem uma taxa de multiplicação muito lenta (aproximadamente 12,5 dias).

Estudos indicam que esses organismos têm predileção a áreas do corpo que possuem menor temperatura como a pele, nervos superficiais e mucosas do sistema respiratório superior, apresentando maior taxa de proliferação em temperaturas entre 27 e 33°C. O diagnóstico e tratamento precoce são defendidos devido a redução de danos neurológicos em olhos e extremidades (mãos e pés), que muitas vezes são irreversíveis e necessitam de cuidados durante toda a vida.

A prevalência da hanseníase pode ser bastante variável, sendo a maioria dos casos encontrada em países em desenvolvimento com recursos limitados. Os cinco principais países que relatam novos casos são Índia, Brasil, Indonésia, Nepal e Bangladesh. No entanto, devido às viagens internacionais não é incomum em outros países. Os meios de transmissão da hanseníase não são bem esclarecidos, mas provavelmente se dá por meio das vias aéreas, sendo maior em pacientes com doença virchowiana (multibacilar) que apresentam secreção nasal rica em bacilos. Transmissão por meio de pele rompida já foi relatada. Apesar do risco, a maioria dos indivíduos expostos não adquirem a doença, uma vez que o desenvolvimento da hanseníase é multifatorial, incluindo estado imunológico, influências genéticas, contato muito próximo com a hanseníase virchowiana (mais contagiosa) e idade (entre 5 e 15 anos e >30).

A hanseníase pode ser classificada de diferentes formas, sendo a classificação de Ridley-Jopling mais fidedigna, uma vez que se baseia nas lesões de pele, alterações neurológicas e de biópsia, relacionando a resposta imunológica do indivíduo e no número de bacilos presentes na derme. A resposta imunológica pode variar de uma forma mais eficaz e com poucos bacilos (tuberculóide ou paucibacilar) a uma resposta imune mais

fraca e com maior exuberância de bacilos (lepromatosa ou multibacilar). Ademais, a maioria dos pacientes encontra-se com características intermediárias entre a tuberculóide (TT) e Lepromatosa (LL). Enquadrando-se em um dos três subgrupos: borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB) e borderline-lepromatoso (BL). Quando o paciente não possui critérios suficientes para nenhuma classificação, estes são chamados de indeterminados (I). O termo indeterminado só pode ser usado em casos onde a biópsia mostra evidência diagnóstica definitiva de hanseníase, mas a doença não se desenvolveu o bastante para identificar o paciente em alguma das classificações da hanseníase.

As manifestações clínicas da hanseníase vão depender da reação imunológica do hospedeiro ao bacilo e podem ser precedidas por um longo período de incubação, entre 2 e 10 anos. Ela pode ser considerada em casos de lesões cutâneas crônicas que não apresentaram remissão com o tratamento padrão para outras causas comuns de lesão de pele ou quando o paciente apresenta perda sensorial nas extremidades ou nas próprias lesões. Essas lesões podem ocorrer indivíduos de ambos os sexos, adultos ou crianças, portanto, pode-se dizer que ela independe de idade e sexo. O diagnóstico é estabelecido de forma definitiva quando o paciente apresenta características específicas de hanseníase ao exame físico e uma biópsia de pele que confirme a presença de bacilos álcool-ácido resistentes. Ao exame físico podem ser observadas: Manchas hipopigmentadas ou eritematosas, hipoestesia e/ou parestesia nas lesões ou extremidades (mãos e pés), nódulos no rosto ou lóbulos das orelhas, hiperestesia e aumento do calibre dos nervos periféricos. Outros achados mais tardios incluem fraqueza das mãos (dedos em garra), pé caído, paralisia facial (lagofthalmia), falta de sobrancelhas e cílios.

Hanseníase Tuberculóide (TT) - frequentemente apresenta-se com uma ou duas máculas hipocrômicas ou eritematosas, anestésicas, com bordas bem delimitadas, muitas vezes pode estar elevada em forma de placas escamosas. As lesões são consideradas “paucibacilares” (PB).

Borderline Tuberculóide (BT) - apresentam-se como máculas bem delimitadas podendo conter centro preservado o que deixa a lesão com aparência de “alvo”. As lesões da BT são consideradas PB e normalmente são mais numerosas e podem aparecer em apenas um lado do corpo.

Borderline-borderline (BB) - São consideradas “multibacilares” (MB) e podem se assemelhar com a BT ou a BL variando de poucas a múltiplas lesões “perfuradas” com área central anestésica.

Borderline-lepromatoso ou virchowiana (BL) - as lesões podem aparecer como máculas, pápulas e/ou nódulos eritematosos mal delimitados distribuídos simetricamente pelo corpo. As lesões maiores não possuem simetria. As lesões são consideradas MB.

Hanseníase lepromatosa ou virchowiana (LL) - pode se apresentar como máculas, pápulas e/ou nódulos eritematosos distribuídos de forma generalizada. Os quadros mais avançados podem evoluir com perda de pelos, especialmente cílios e supercílios, além do

espessamento dos lóbulos das orelhas. As lesões são consideradas MB.

Os indivíduos portadores de hanseníase podem apresentar episódios inflamatórios chamados de reações hansênicas, elas ocorrem devido a resposta do organismo ao antígeno do *M. leprae* e podem ocorrer antes, durante e depois da terapia multimedicamentosa, podendo envolver a pele, olhos e nervos.

Existem dois tipos de reações: tipo 1 (T1R) ou reação reversa (RR) e tipo 2 (T2R) ou eritema nodoso hansênico (ENH). A reação T1R normalmente ocorre em pacientes com BT-BB, enquanto a T2R em pacientes com BL-LL; entretanto essa distinção pode ser difícil. Os dois tipos aparentam possuir mecanismos diferentes, mas não são bem esclarecidos e seus fatores desencadeantes são desconhecidos. Sintomas como fadiga, febre, mal-estar, neurite, artrite, irite e sintomas nasofaríngeos podem estar presentes em ambos.

A reação T1R aparenta ser originada de um aumento da imunidade celular e hipersensibilidade tardia ao bacilo *M. leprae*. Na ausência de tratamento, o curso natural do T1R é de vários meses. As manifestações clínicas incluem placas eritematosas em lesão de pele preexistente ou sobrejacente a um tronco nervoso principal, lesão nervosa (hiperestesia, hipoestesia, fraqueza muscular e paralisia), edema de extremidades (mãos e pés) e úlceras. Já a T2R possui um mecanismo pouco conhecido, mas provavelmente é advindo de um distúrbio do complexo imunológico. Seus achados semiológicos incluem numerosos nódulos dolorosos, que podem se aderir de forma superficial ou profunda na derme. Estes podem ulcerar ou formar pústulas, que drenam um líquido rico em bacilos álcool-ácido resistentes em degeneração, no entanto, a cultura se apresenta estéril. Os fatores de risco para T2R incluem puberdade, gravidez e lactação.

Outra complicação que pode ser vista no paciente com hanseníase é o fenômeno Lucio, no entanto ela é rara e apresenta-se como vasculopatia necrosante súbita em pacientes com LL não tratada de longa data.

A hanseníase tem cura. Todos os indivíduos podem ser tratados ambulatorialmente e de forma gratuita, de acordo com esquema poliquimioterápico-padrão (PQT) estabelecido em 1982 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e adotado pelo Ministério da Saúde (MS) a partir de 1986. O tratamento visa curar o paciente, prevenir e tratar incapacidades, além de controlar a endemia.

CONCLUSÕES FINAIS

Com isso, entende-se a necessidade de políticas públicas emergentes para mitigar tal problemática, sendo uma questão de vários séculos que atinge as populações mais pobres, por se tratar de uma doença relacionada às questões sociais e sanitárias. Assim, o Estado tem como obrigação tratar os casos já latentes, além de medidas profiláticas para reduzir o número de novos casos.

Ademais, é indubitavelmente necessárias ações de redução em saúde para auxiliar

no autocuidado das pessoas com hanseníase e como os familiares podem auxiliar no tratamento.

REFERÊNCIAS

SCOLLARD, David; STRYJEWSKA, Barbara; DACSO, Mara. Hanseníase: Epidemiologia, microbiologia, manifestações clínicas e diagnóstico. **UptoDate**, [s. l.], 2 jun. 2021.

LASTÓRIAI, Joel Carlos; ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, [s. l.], 2012.

SOTIROU, Michael C; STRYJEWSKA, Barbara M; HILL, Carlotta. Dois Casos de Hanseníase em Irmãos Causados por Mycobacterium lepromatosis e Revisão da Literatura. **PubMed**, [s. l.], 11 jun. 2016.

WALKER, Stephen L. Reações à hanseníase. **Manual Internacional de Hanseníase**, [s. l.], 14 maio 2020.

SCOLLARD, David M. Infecção por Mycobacterium lepromatosis. **O jornal americano de medicina tropical e higiene**, [s. l.], v. 95, 7 set. 2016.

OMS. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. **World Health Organization**, [s. l.], 10 ago. 2018.

OMS. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. **World Health Organization**, [s. l.], 18 abr. 2019.

ANDREW, Kashini; KADALA, Mivanyi. Hanseníase: Uma Revisão da História, Apresentação Clínica e Tratamentos. **American Journal of Infectious Diseases and Microbiology**, [s. l.], 24 ago. 2020.

ARAÚJO, Sergio *et al.* Evidência Molecular da Rota Aérea de Infecção do Mycobacterium leprae e o Papel dos Portadores Assintomáticos na Persistência da Hanseníase. **PubMed**, [s. l.], 23 ago. 2016.

GUSSO, Gustavo; LOPES, José Mauro Ceratti; DIAS, Lêda Chaves. **Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

ADENOCARCINOMA MAMÁRIO TUBULAR SIMPLES EM *Rattus norvegicus* FÊMEA – RELATO DE CASO

Data de aceite: 04/07/2022

Data de submissão: 02/06/2022

Áster Patricia Kerschr Bento

Universidade Estácio de Sá
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/9334421389944148>

Luis Gustavo Picorelli de Oliveira

Universidade Estácio de Sá
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8168729837725380>

Eduardo Augusto Lyra Villela

Universidade Castelo Branco
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/2235342275229938>

RESUMO: Neoplasias mamárias apresentam grande casuística em ratos Twister. 45% dos tumores mamários ocorrem espontaneamente em fêmeas e carcinoma mamário é a neoplasia mais prevalente. Possíveis fatores epidemiológicos associados: tipo de dieta, idade e o sexo feminino. O estudo objetiva relatar um caso de adenocarcinoma mamário tubular simples com metástase pulmonar em uma rata fêmea, eutanasiada após piora clínica. Trata-se de uma rata Twister, fêmea, fértil que apresentou nódulo de 0,8 cm em região axilar com 32 meses de idade, o tumor cresceu de forma acelerada se estabilizando com aproximadamente 3 cm de diâmetro após 2 meses de seu aparecimento. A paciente entrou em um quadro de hemorragia e a ausculta pulmonar estava muito ruidosa

optando-se então pela eutanásia. Na necropsia foram observados tumores em pulmão e útero, focos hemorrágicos em estômago e intestino e um tumor em posição axilar. O pulmão e a massa foram enviados para a histopatologia, e o diagnóstico foi de Adenocarcinoma mamário tubular simples. Um dos fatores que influenciam para o aparecimento de neoplasias mamárias é a ação dos hormônios estrogênio e prolactina, sendo a ovariectomia (OSH), uma opção de profilaxia para evitar o surgimento desta neoplasia.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias mamárias, histopatologia, *Rattus norvegicus*.

SIMPLE TUBULAR BREAST ADENOCARCINOMA IN FEMALE *Rattus norvegicus* - CASE REPORT

ABSTRACT: Mammary neoplasms are frequent occurrences in fancy rats. 45% of mammary tumors occur spontaneously in females and mammary carcinoma is the most prevalent neoplasm. Possible epidemiological factors associated include type of diet, age and the female gender. The study aims to report a case of simple tubular mammary adenocarcinoma with lung metastasis in a female rat, euthanized after clinical worsening. The subject is a fertile female fancy rat that presented a 0.8 cm nodule in the axillary region at 32 months of age. The tumor grew rapidly and stabilized at approximately 3 cm in diameter 2 months after its appearance. The patient had worsened with hemorrhage and its pulmonary auscultation was very noisy, so euthanasia was chosen. At necropsy, tumors were observed in lung and uterus, hemorrhagic

foci in the stomach and intestine, and a tumor in axillary position. The lung and mass were sent for histopathology, and the diagnosis was simple tubular mammary adenocarcinoma. One of the factors that influence the appearance of mammary neoplasms is the action of the hormones estrogen and prolactin, the ovariosalpingohysterectomy (OSH) is a prophylaxis option to prevent the appearance of this neoplasm.

KEYWORDS: Breast neoplasms, histopathology, *Rattus norvegicus*.

1 | INTRODUÇÃO

Neoplasias malignas podem invadir localmente e se espalhar por meio de metástase, resultando em óbito por causas secundárias diversas, se não tratados. Além de possuírem uma capacidade invasiva elevada, possuírem potencial de proliferação ilimitado e estimulando angiogênese para sua manutenção. Os tumores benignos não se espalham para outras localizações do corpo, não invadem tecidos vizinhos e raramente causam a morte de seu hospedeiro (ZACHARY; MCGAVIM, 2013).

Histologicamente observa-se em tumores malignos baixo grau de coesão, pleomorfismo celular, anisocariose, padrões irregulares de distribuição de cromatina, figuras de mitose normais e anormais e vários nucléolos em um mesmo núcleo (ZUCCARI et al., 2001).

Os tumores benignos possuem crescimento lento e expansivo, não aderidos aos tecidos vizinhos, tendo área circunscrita, células bem diferenciadas com aspecto semelhante ao tecido normal e as atipias celulares são raras e discretas (FILHO et al., 1998).

As neoplasias mamárias são muito frequentes em cães, gatos e humanos, sendo consideradas raras em outras espécies. São mais frequentemente encontrados em fêmeas não castradas, não tendo uma grande incidência em machos. Nas cadelas correspondem de 50 a 70% das neoplasias mais comuns (MEUTEN, 2020).

As neoplasias em animais silvestres ou animais de criação não convencional ainda necessitam de mais estudos e ganharam mais ênfase nos últimos anos, mas ainda sabe-se pouco sobre elas. Mamíferos das espécies *Rattus norvegicus*, os ratos twister, possuem uma grande casuística de neoplasias mamárias, sendo 45% de incidência de tumores espontâneos em ratas fêmeas idosas, sendo em sua maioria, maiores de 14 meses de idade, a maior predileção desses tumores é nas regiões torácicas e abdominais e normalmente é isolado em cada glândula mamária. Observa-se uma taxa de incidência maior em ratas fêmeas do que em ratos machos, onde apenas 3% dos machos apresentaram tumor mamário (CHEUNG et al., 2003).

Os ratos possuem seis pares de glândulas mamárias, localizadas no tecido subcutâneo, divididas em cervicais, torácicas, abdominais e inguinais. Após o nascimento, as ratas fêmeas possuem um período de desenvolvimento das glândulas mamárias onde ocorre uma proliferação celular ativa, remodelamento da matriz celular e invasão epitelial para ocorrer a morfogênese ductal. Aproximadamente com 23 dias de idade, ocorre

um rápido aumento dependente de hormônio ovariano, mesmo antes do ciclo estral. A puberdade ocorre entre os 35 a 42 dias de idade, onde iniciam-se os ciclos estrais. (MASSO-WELCH et al., 2000).

As causas da alta incidência de neoplasia mamárias em ratas fêmeas não são claras, mas possíveis fatores podem estar relacionados como o desequilíbrio hormonais, acúmulo de mutações oncogênicas e genéticas, idade e fatores ambientais. A alta incidência de tumores mamários em ratas, onde ocorrem ciclos de estro persistentes, em sua maioria em animais idosos, sugere que níveis elevados de estrogênio circulantes e a prolactina podem ter um papel etiológico no desenvolvimento de tumores mamários (CHEUNG et al., 2003).

O sexo do animal também é um dado importante, uma vez que de 1 a 6% dos tumores mamários ocorrem em machos. Também há estudos que relacionam o aumento de consumo de gordura na alimentação ao surgimento de neoplasias mamárias, a alimentação excessivamente rica em componentes oleosos pode contribuir para o surgimento desta neoplasia (BRUNO et al., 2011).

No estudo realizado por Cheung et al., (2003), a ocorrência de metástase, a distância em carcinomas mamários em pulmão, fígado e linfonodos foram raramente observados. Os tumores mamários mostravam-se heterogêneos na histopatologia, o fibroadenoma benigno foi o mais encontrado e o adenocarcinoma foi raramente encontrado, os tumores se devolveram em sua maioria em regiões torácicas e abdominais.

Estudos mostram que a ovariectomia realizada com os animais com idade precoce influenciam profundamente no desenvolvimento subsequente de neoplasia mamaria. Em cadelas ovariectomizadas antes do primeiro ciclo, o risco de desenvolver neoplasia mamaria diminui em 99,5% e se realizada antes do segundo e terceiro ciclo, o risco diminui em 74 a 92% (MEUTEN, 2020). Esses dados são relativos a cadelas, mas estão ligados a fatores hormonais, subentende-se que em outras espécies de mamíferos, a ovariectomia realizada precocemente também teria os mesmos efeitos.

A excisão cirúrgica da massa tumoral é recomendada como objetivo terapêutico (CAVALLI et al. 2008). O exame histopatológico é necessário, pois é o método diagnóstico mais eficaz, além de fornecer informações sobre o tipo histológico, natureza, infiltração microscópica das células e se envolve cadeias linfáticas (MAGALHÃES et al., 2001; LANA et al., 2007).

Este trabalho tem como finalidade relatar um caso de adenocarcinoma mamário tubular simples tipo II com metástase pulmonar em *Rattus norvegicus* fêmea atendido em uma clínica veterinária particular no estado do Rio de Janeiro.

2 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Trata-se de uma rata Twister, fêmea, fértil que apresentou nódulo de 0,8 cm em região axilar com 32 meses de idade na data de 26/02/2020, a proprietária optou por não

remover cirurgicamente a massa devido a idade avançada da paciente. A idade e o sexo da paciente corroboram com o que Cheung et al. (2003) relatou que neoplasias mamárias possuem grande casuística em fêmeas com mais de 14 meses de idade, idosas e a predileção desses tumores são em regiões torácicas e abdominais.

O tumor cresceu de forma acelerada, dobrando de tamanho em menos de um mês, o que concorda com o que Zachary e McGavim (2013) relataram sobre as neoplasias malignas possuírem potencial de replicação ilimitados. A paciente apresentou quadro isolado de sangramento intestinal que foi tratado com antibioticoterapia (sulfametoxazol) e houve a melhora do quadro.

Após dois meses do surgimento do nódulo, a massa atingiu o tamanho de 3 centímetros, não sendo observado crescimento significativo após esse tamanho (Figura 1).



Figura 1: Aspecto macroscópico da massa tumoral de 3 centímetros de diâmetro, arredondada em região axilar esquerda.

Após quatro meses do aparecimento da lesão, a paciente começou a apresentar hiporexia, perda de peso progressiva, dispneia e quadros de sangramento intestinal e vaginal, onde houve a suspeita de se tratar de presença de líquido na pleura, realizou-se então uma tentativa de drenagem, porém sem sucesso pela agitação da paciente na contenção. Foram receitados tratamentos com antibiótico (enrofloxacina), anti-inflamatório esteroide e broncodilatador (aminofilina). O quadro se estabilizou, mas sem melhora significativa, sendo indicada a drenagem torácica com sedação da paciente.

No dia 21/07/2020 a paciente teve hemorragia vaginal durante o dia, a ausculta pulmonar estava muito ruidosa e foi optado pela realização da eutanásia.

Na necropsia foram observados o tumor primário em posição axilar mamárias (figura 5). O tumor era sólido com focos abscedado com 3x3cm (figura 2), além de focos neoplásicos em pulmão e útero (figura 3, A e B), indo de encontro com o observado por Cheung et al., (2003) em seu estudo, pois foram raramente observadas metástases a distância em seu estudo. Também foram observados focos hemorrágicos em estômago e intestino.



Figura 2: Tumor sólido com focos abscedados em região axilar mamária.



Figura 3: Pulmão tumoral.

O pulmão e a massa foram enviados para a histopatologia, e o diagnóstico foi de Adenocarcinoma mamário tubular simples com características de malignidade moderada e focos de metástase em pulmão. Na histopatologia da massa mamária foram observados proliferação neoplásica epitelial organizada em células tubulares tortuosas contendo células pleomórficas e hiper Cromáticas, um processo de infiltração ao tecido conjuntivo adjacente, além de atipias e moderadas figuras de mitose (figura 4).

Zuccari et al., (2001) constataram em sua literatura a presença de figura de mitose, padrões irregulares de distribuição de cromatina e anisocariose em tumores malignos, além de baixo grau de coesão, pleomorfismo celular e vários nucléolos em um mesmo núcleo, o que não foi observado nesse caso. No pulmão foi observado foco de metástase pulmonar com presença de anisocariose (figura 5).

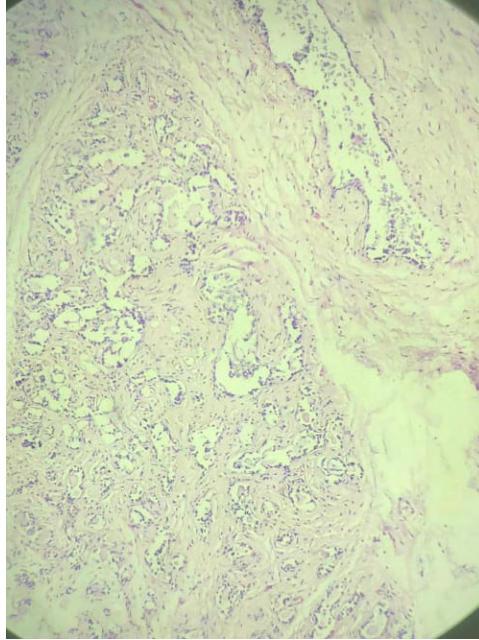


Figura 4: Histopatologia de tumor mamário contendo túbulos tortuosos que infiltram o tecido conjuntivo adjacente, coloração hematoxilina-eosina (HE), aumento de 10x.

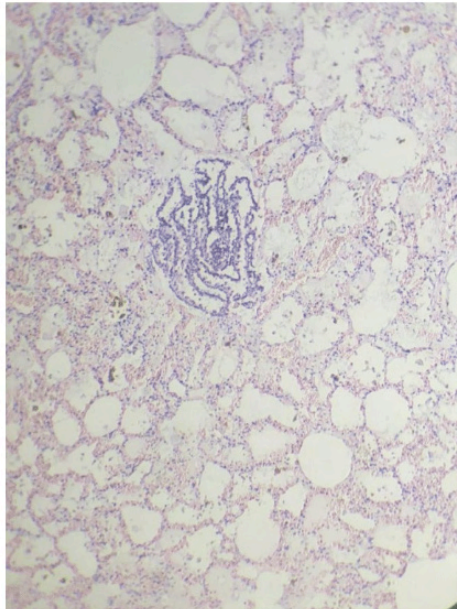


Figura 5: Histopatologia de pulmão com foco de adenocarcinoma pulmonar, coloração hematoxilina-eosina (HE), aumento de 40x.

O adenocarcinoma é equivalente ao adenocarcinoma classificado em tipo II encontrado em cadelas, esta classificação se dá devido a presença de pleomorfismo

moderado no tumor mamário com potencial invasivo e de produção de metástase, no entanto essa classificação deriva da classificação de carcinomas mamários em cadelas, não tendo ainda relatos de grau de tumores mamários em ratos twister.

3 | CONCLUSÃO

As neoplasias mamárias em animais silvestres, em especial *Rattus norvegicus*, ainda necessitam de muitos estudos para serem esclarecidos. Os animais silvestres cada vez mais são tidos como pets não convencionais pela população, logo casos sobre esses animais estão cada vez mais vindo a tona para a medicina veterinária.

A necropsia e a histopatologia são excelentes formas de diagnóstico para o estudo de mais casos de neoplasias mamárias em fêmeas de *Rattus norvegicus* acometidas por tal neoplasia.

REFERÊNCIAS

ALCANTARA, S. M. et al. Carcinoma simples tubular mamário em *Rattus Norvegicus*. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 12.

CARVALHO, T. B. Neoplasia mamária em cadelas: caracterização histopatológica e expressão de proteínas de estresse (HSP 72). 2006.

CAVALLI, G.D., MALTA, M.C.C. & COSTA, M.E.L.T. Neoplasia Mamária em Onça Parda (*Puma concolor*) e Leoa (*Pantera leo*). *Clin. Vet.*,77:86-90, 2008.

EIBEM, R.; BOMHARD, E. M. Trends in mortality, body weights and tumor incidences of Wistar rats over 20 years. Elsevier 1999.

FILHO, G. B.; GUIMARÃES, R. C.; BOGLIOLO, L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. **Patologia geral**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.

LANA, S. E.; RUTTERMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the Mammary Gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 4 ed. Missouri: Elsevier Inc, 2007.

MAGALHÃES A.M.; RAMADINHA R.R.; BARROS C.S.L. & PEIXOTO P.V. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 21 (1), 23-32, 2001.

MASSO-WELCH, P.A.; DARCY, K.M.; STANGLE-CASTOR, N.C. et al. A developmental atlas of rat mammary gland histology. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, v.5, n.2, p.165-185, 2000

MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in domestic animals**. John Wiley & Sons, 2020.

POTERACKI, J., WALSH, K. M. Spontaneous neoplasms in control Wistar rats: a comparison of reviews. *Oxford academic* 1998.

TROTTE, M. N.; S., MENEZES; R. Tortelly, R. Neoplasias espontâneas em ratos Wistar de um centro de criação de animais de laboratório do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Ciência rural*, Santa Maria 2008.

ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D.. **Bases da patologia em veterinária**. Elsevier Health Sciences Brazil, 2013.

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, 2001.

GAMETOGÊNESE E FERTILIZAÇÃO: MECANISMOS FUNDAMENTAIS PARA A REPRODUÇÃO

Data de aceite: 04/07/2022

Data de submissão: 04/05/2022

Ivina Rocha Brito

Centro Universitário Estácio do Ceará, CE
<http://lattes.cnpq.br/6606290244529577>
<https://orcid.org/0000-0003-4774-4667>

Livia Schell Wanderley

Centro Universitário Estácio do Ceará, CE
<http://lattes.cnpq.br/2566258711042016>
<https://orcid.org/0000-0002-6968-2607>

RESUMO: A reprodução sexuada exerce um papel fundamental para a manutenção das espécies, uma vez que possibilita a geração de descendentes geneticamente diferentes, contudo, mantendo caracteres de seus progenitores. Portanto, esse mecanismo é capaz de manter a variabilidade genética das populações, ao mesmo tempo em que preserva as características típicas de cada espécie. Isso é possível a partir da formação de gametas masculino e feminino, em complexo processo definido como gametogênese. Cada gameta é responsável por garantir a metade do conteúdo genético do futuro embrião. O encontro desses gametas para dar origem a um novo indivíduo desencadeia uma série de eventos, referidos como fertilização. Diante da importância e complexidade desses eventos, o presente trabalho teve como finalidade reunir informações relevantes sobre a gametogênese e a fertilização. O conhecimento acerca dos eventos é de grande

relevância para a utilização de biotecnologias que possam auxiliar na melhoria do potencial reprodutivo dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Reprodução animal, gametas, ciclo estral, eventos da fertilização.

GAMETOGENESIS AND FERTILIZATION: FUNDAMENTAL MECHANISMS FOR REPRODUCTION

ABSTRACT: Sexual reproduction plays a key role in the maintenance of species, since it allows the generation of genetically different offspring, although maintaining the characteristics of their progenitors. Therefore, this mechanism is able to maintain the genetic variability of populations, while preserving the typical characters of each species. This is possible due to the formation of male and female gametes, in a complex process defined as gametogenesis. Each gamete is responsible for ensuring half of the genetic content of the future embryo. The combination of these gametes to originate a new individual triggers a series of events, referred to as fertilization. Given the importance and complexity of these events, the present work aimed to gather relevant information about gametogenesis and fertilization. The knowledge about these events is highly relevant for the application of biotechnologies that can contribute to the improvement of animal reproductive potential.

KEYWORDS: Animal reproduction, gametes, estrous cycle, fertilization events.

1 | INTRODUÇÃO

A reprodução é uma característica fundamental dos seres vivos, pois se refere à sua capacidade de gerar descendentes. Portanto, é um mecanismo importante para garantir a manutenção de todas as espécies que vivem hoje.

Através da reprodução, é possível gerar indivíduos geneticamente idênticos, no caso da reprodução assexuada, ou geneticamente diferentes, porém com características herdadas de seus progenitores, no caso da reprodução sexuada. Essa última, ocorre em todos os animais vertebrados e envolve a participação de um gameta feminino, o ovócito, e um masculino, o espermatozoide.

Para compreender os aspectos relacionados à reprodução sexuada é necessário conhecer os gametas e todo seu processo de formação, que é chamado gametogênese. Cada gameta contribui com metade das características genéticas do novo indivíduo, ou seja, com a metade da quantidade de cromossomos da espécie.

Quando os gametas feminino e masculino de animais da mesma espécie se encontram, tem início o processo de fertilização. Em algumas espécies, a fertilização acontece dentro do corpo da fêmea (fertilização interna), enquanto em outras, a fertilização ocorre no ambiente (fertilização externa). Independente da espécie, o encontro dos gametas desencadeia uma série de eventos, tanto no espermatozoide quanto no ovócito, que os tornam capazes de dar origem ao zigoto, um novo indivíduo, geneticamente diferente dos seus genitores. E, dessa forma, acontece o milagre da vida!

O conhecimento sobre a gametogênese e fertilização é indispensável para profissionais que irão atuar na área de Reprodução Animal, uma vez que são eventos fundamentais para a manutenção das espécies. Ainda, permitirá a aplicação de biotecnologias reprodutivas, que poderão ser usadas para diversas finalidades, como acelerar o melhoramento genético, e, assim, aumentar a produção de espécies economicamente importantes ou para o manejo reprodutivo de animais ameaçados de extinção ou que vivem em cativeiro. Por fim, tal conhecimento é fundamental para compreender aspectos relacionados ao desenvolvimento animal, já que falhas na gametogênese podem resultar no surgimento de doenças.

Portanto, ao longo do texto serão abordados aspectos relacionados a estrutura dos gametas e o processo de gametogênese masculina e feminina, bem como aos eventos que envolvem a capacitação espermática e as etapas da fertilização.

2 | GAMETOGÊNESE

Em células somáticas, que são todas as células de um indivíduo exceto os gametas, os cromossomos se organizam aos pares, sendo uma cópia materna e uma paterna. Nessa condição, pode-se dizer que esta célula é diploide ou $2n$. Para formar o par de cromossomos, uma cópia deve ser herdada da mãe através do ovócito e a outra cópia é

recebida do pai por meio do espermatozoide. Assim, para obter uma célula diploide após a fertilização, os gametas devem conter apenas um cromossomo de cada par. Nesse caso, diz-se que os gametas são células haploides ou n , ou seja, os gametas contêm apenas metade do número de cromossomos presente nas células somáticas.

Além disso, ao contrário das células somáticas, os gametas de um mesmo indivíduo são todos geneticamente diferentes entre si e, a cada fertilização, são gerados indivíduos diferentes.

Isso é possível porque as divisões das células somáticas ocorrem por mitose, que transfere para cada uma das células-filhas cópias exatas de todos os cromossomos da célula-mãe. O resultado, então, são células diploides idênticas entre si.

Porém, durante a gametogênese, os mecanismos especiais da meiose são responsáveis por reduzir a quantidade de cromossomos das células-filhas pela metade, ao mesmo tempo em que promove recombinação do material genético, produzindo, assim, células haploides e geneticamente diferentes entre si.

2.1 Estrutura dos gametas

2.1.1 Espermatozoide

Cada espermatozoide consiste em um núcleo haploide, um sistema de propulsão para movimentar o núcleo e um saco de enzimas que facilitam a entrada do núcleo no ovócito. A maior parte do citoplasma do espermatozoide é eliminada durante o seu amadurecimento, permanecendo apenas um conjunto de organelas modificadas para exercer a função espermática.

A cabeça do espermatozoide contém o núcleo, que determina o formato da cabeça. Ao longo do processo de amadurecimento, o núcleo haploide se torna muito aerodinâmico e o seu DNA fica altamente condensado. Na porção anterior do núcleo está a vesícula acrossômica, derivada do aparelho de Golgi, contendo enzimas que digerem proteínas e açúcares complexos, e que são usadas para romper os revestimentos do ovócito durante a fertilização.

O movimento dos espermatozoides é impulsionado pelo flagelo, o qual é formado por uma peça intermediária que contém uma porção motora chamada axonema. Um axonema consiste em dois microtúbulos centrais circundados por nove pares de microtúbulos. O axonema se estende da peça intermediária, passando pela peça principal até o início da peça terminal do flagelo. A força de propulsão dos espermatozoides é proporcionada pela proteína motora dineína, que se associa aos microtúbulos e utiliza a energia fornecida pelas mitocôndrias arranjadas em torno do axonema da peça intermediária.

A morfologia da cabeça do espermatozoide, bem como o comprimento do gameta depende da espécie, mas varia de aproximadamente 60 μm no cachoço a 75 μm no touro. Conhecer a morfologia dos espermatozoides é importante, porque espermatozoides

anormais também são produzidos e, dependendo da quantidade, podem comprometer a fertilidade do animal, pois dificultam ou impedem o movimento do espermatozoide ou, ainda, diminuem sua capacidade de fertilizar o ovócito. As alterações morfológicas como cabeças ou caudas duplas prejudicam a motilidade dos espermatozoides. Já variações na forma e no tamanho da cabeça indicam alterações, como ausência do acrossomo, condensação insuficiente da cromatina e até mutações no material genético.

2.1.2 Ovócito

O ovócito consiste em uma célula grande, com núcleo e citoplasma volumosos. Ao contrário do espermatozoide, que elimina a maior parte do seu citoplasma, o ovócito não só conserva o seu material, como continua a acumulá-lo ativamente. Todo o material necessário para o início do desenvolvimento do futuro embrião deve estar armazenado no ovócito. Portanto, o citoplasma do ovócito contém um material complexo, chamado vitelo, rico em fosfolípidios, glicídios, gorduras neutras e proteínas. A quantidade acumulada de vitelo varia de espécie para espécie e influencia a forma como o futuro embrião irá realizar suas clivagens.

Em algumas espécies (por exemplo, ouriços-do-mar), o núcleo já é haploide no momento da fertilização. Em outras espécies (incluindo a maioria dos mamíferos), o núcleo do ovócito ainda é diploide, e a entrada do espermatozoide estimula a finalização das divisões meióticas.

O citoplasma do ovócito é envolvido por uma membrana plasmática. Externamente à membrana, encontra-se uma estrutura glicoproteica, o envoltório vitelínico, fundamental para a ligação espécie-específica do espermatozoide. Em mamíferos, o envoltório vitelínico é bastante espesso e é chamado zona pelúcida. Internamente, adjacente à membrana plasmática, encontra-se uma região chamada de córtex, onde o citoplasma é mais denso e contém os grânulos da cortical. Esses grânulos contêm proteínas e mucopolissacarídeos que atuam evitando a entrada de mais de um espermatozoide (poliespermia).

Ao ser ovulado, o ovócito de peixes e anfíbios está encapsulado em uma substância gelatinosa formada no momento da sua passagem pelo oviduto. Já nos répteis, nas aves e em alguns peixes, também no oviduto, o ovócito é envolto por camadas de albúmen ou em cápsulas membranosas ou calcárias ou em cascas. Em mamíferos, o ovócito ovulado é circundado por um conjunto de células foliculares formando a corona radiata.

Independente da espécie, nos ovários de vertebrados, os ovócitos encontram-se rodeados por células derivadas do epitélio ovariano e que, juntamente com o ovócito, formam uma estrutura chamada folículo ovariano. As células que compõem os folículos ovarianos são diferenciadas em células da granulosa e células da teca, e são fundamentais para garantir o crescimento e maturação do ovócito. Esses folículos se desenvolvem em um processo denominado foliculogênese, que acontece junto com a ovogênese.

Um fato interessante é que o ovócito possui uma competência própria para iniciar o desenvolvimento embrionário, ou seja, ele contém todos os fatores necessários para iniciar e manter o metabolismo e o desenvolvimento inicial do embrião até que este possa obter sua nutrição de uma fonte externa. Portanto, além de contribuir com o material genético, o ovócito é também um reservatório de enzimas citoplasmáticas, mRNAs, organelas e substratos metabólicos.

Essa habilidade particular do ovócito é utilizada biotecnologicamente, especialmente na clonagem por transferência de núcleo. Nessa biotécnica, o núcleo do ovócito é substituído pelo núcleo de uma célula somática doadora do indivíduo a ser clonado. Em seguida, o citoplasma do ovócito inicia o desenvolvimento embrionário controlado pelo genoma da célula doadora do núcleo. A clonagem por transferência nuclear de células somáticas vem sendo realizada em diversos países, inclusive no Brasil, para fins experimentais ou até mesmo comerciais. O interesse por essa biotécnica é explicado por sua gama de aplicações na ciência básica, conservação animal, transgenia, produção animal e medicina humana.

2.2 Gametogênese masculina

A gametogênese masculina é chamada espermatogênese e inclui todos os eventos envolvidos na formação dos espermatozoides, que ocorre no interior dos túbulos seminíferos dos testículos.

Esse processo pode ser subdividido em **espermatocitogênese** (o desenvolvimento dos espermatócitos a partir das espermatogônias), **meiose** (as duas divisões meióticas dos espermatócitos) e **espermio gênese** (a diferenciação das espermátides em espermatozoides).

2.2.1 *Espermatocitogênese*

Inicialmente, durante a vida embrionária do animal, células germinativas indiferenciadas se dividem por mitose, dando origem a células menores chamadas espermatogônias tipo A. Estas espermatogônias tipo A tornam-se dormentes até a entrada na puberdade, quando são novamente estimuladas a sofrer mitose. Ao se dividir, a espermatogônia tipo A dá origem a uma espermatogônia tipo A de reserva (células-tronco) e a uma espermatogônia que irá se diferenciar no tipo B e seguirá o processo de formação do gameta. O fato de espermatogônias tipo A de reserva serem produzidas a cada divisão mitótica garante uma população perpétua dessas células e, conseqüentemente, a produção de espermatozóides durante toda a vida do animal.

As espermatogônias de tipo B passam por alguns ciclos de divisões mitóticas em que as células-filhas não se separam completamente, e, ao final dessas divisões, originam espermatócitos primários. Os espermatócitos primários são as maiores células da linhagem espermatogênica e encontram-se localizados próximo à lâmina basal, no interior dos túbulos seminíferos.

2.2.2 Meiose

Cada espermatócito primário entra em uma prófase prolongada, cuja duração varia conforme a espécie, seguida pelo término rápido da meiose I, resultando na formação de duas células menores e com a metade da quantidade de cromossomos da espécie, os espermatócitos secundários. Entretanto, os cromossomos ainda se encontram na forma de cromátides duplas. Assim, cada espermatócito secundário entra na segunda divisão da meiose, originando duas células, as espermátides, que são células haplóides.

Dessa maneira, ou seja, por meiose, são formadas células com a metade da quantidade de DNA das outras células do organismo.

2.2.3 Espermiogênese

A espermátide haploide é uma célula redonda não-flagelada que não se parece com o espermatozoide maduro dos vertebrados. Assim, após a meiose II, as espermátides iniciam um processo de maturação, chamado espermiogênese, que promove modificações na célula espermática que a permitirão se movimentar e ligar no ovócito. A partir desse momento, não ocorrem mais divisões celulares.

Estas transformações incluem: a) a formação do acrossomo a partir do aparelho de Golgi; b) a condensação da cromatina e alongamento do núcleo; c) formação do flagelo; e d) eliminação de grande parte do citoplasma com as mitocôndrias, formando um anel em volta da peça intermediária do flagelo. O resultado final é o espermatozoide maduro, que é liberado no lúmen do túbulo seminífero.

A espermiogênese engloba quatro fases: de Golgi, de capuchão, de acrossomo e de maturação.

- 1) Durante a fase de Golgi, o complexo de Golgi produz grânulos acrossômicos os quais se fundem para produzir um único grande grânulo acrossômico no interior de uma vesícula limitada por membrana, chamada vesícula acrossômica, localizada próxima ao núcleo. Além disso, inicia-se a formação do axonema, que resultará no flagelo.
- 2) Na fase de capuchão, a vesícula e o grânulo acrossômico se achatam sobre a metade anterior do núcleo como um capuz e passam a ser chamados inicialmente de capuz acrossômico.
- 3) Em seguida, na fase de acrossomo, acontece a condensação da cromatina e o alongamento do núcleo. Enquanto isso, o capuz acrossômico se estende ainda mais, recobrando a maior parte do núcleo, sendo chamado agora de acrossomo. O acrossomo contém enzimas, como hialuronidase, neuraminidase e fosfatase ácida, importantes para a penetração do espermatozoide nos revestimentos do ovócito durante a fertilização. Ainda, parte do citoplasma é deslocado para o desenvolvimento da cauda e as mitocôndrias são arranjadas em torno do axonema em crescimento.
- 4) Durante a fase de maturação, a maior parte do citoplasma das espermátides,

incluindo as organelas, é despreendida formando os corpos residuais, que são fagocitados pelas células de Sertoli.

Ao longo de todas as divisões, desde as espermatogônias até a formação das espermátides, a citocinese não é completa, ou seja, as células-filhas permanecem conectadas por pontes citoplasmáticas. As espermátides somente são desconectadas umas das outras na fase de maturação da espermiogênese, quando então os espermatozoides são liberados no lúmen do túbulo.

2.3 Gametogênese feminina

A gametogênese feminina é conhecida como ovogênese e acontece nos ovários, as gônadas femininas. Como vimos, os ovócitos se desenvolvem juntamente com um conjunto de células circundantes, formando os folículos ovarianos. Assim, a gametogênese feminina envolve, não só a ovogênese, mas a foliculogênese também.

Da mesma forma como ocorre nos machos, a ovogênese inicia ainda durante o desenvolvimento do embrionário das fêmeas, quando as células germinativas primordiais realizam várias divisões mitóticas e dão origem às ovogônias. Estas células permanecem sofrendo mitose, mas sem se separarem completamente, até que se diferenciam em ovócitos primários e já iniciam meiose I. Tudo isso acontece antes dessa fêmea nascer! Entretanto, a meiose I é bloqueada ainda no comecinho, no estágio de prófase I, não progredindo para as próximas fases até a chegada da puberdade.

Os ovócitos primários são então revestidos por células somáticas derivadas do epitélio do ovário, formando os primeiros folículos ovarianos. Esse evento marca o início da foliculogênese.

Os primeiros folículos a surgirem são os folículos primordiais, caracterizados pela presença de poucas células achatadas ao redor do ovócito primário. Estes folículos constituem o estoque de gametas feminino. Em outras palavras, as fêmeas já nascem com uma quantidade predefinida dessas estruturas e não produzem mais durante toda sua vida. É importante lembrar que o número de folículos primordiais que uma fêmea consegue produzir varia bastante conforme a espécie.

Uma parte desses folículos primordiais é gradativamente recrutada para crescimento e ovulação ao longo da vida reprodutiva da fêmea, porém, a maioria deles morre por um processo degenerativo fisiológico chamado atresia. Isso explica o motivo das fêmeas deixarem de ovular a partir de certa idade.

Nas grandes espécies domésticas, o crescimento folicular também é iniciado durante a vida fetal. Assim, com a ativação do folículo primordial, as células foliculares começam a proliferar, formando uma camada completa de células cuboides ao redor do ovócito primário. Nesse momento, temos o folículo primário e as células foliculares são agora chamadas de células da granulosa.

A ativação do folículo primordial também inicia o crescimento do ovócito, o qual sofre

muitas modificações, incluindo o desenvolvimento dos grânulos da cortical e a aquisição da competência para retomar a meiose e sustentar o desenvolvimento embrionário após a fertilização.

As células da granulosa continuam a se multiplicar para formar várias camadas em torno do ovócito, estrutura que passa a ser conhecida como folículo secundário. Nesse estágio, o ovócito primário e as células da granulosa produzem os componentes que irá formar o envoltório vitelínico ou zona pelúcida. Enquanto isso, células do ovário se diferenciam em células da teca e passam a circundar as células da granulosa. Esses dois conjuntos de células são responsáveis por produzir os hormônios sexuais femininos, o estrógeno e a progesterona.

À medida que o desenvolvimento folicular continua, começam a aparecer espaços preenchidos por líquido entre as células da granulosa, os quais se unem formando uma única cavidade, o antro, caracterizando o folículo terciário.

Somente quando a fêmea atingir a puberdade, esse folículo irá continuar seu desenvolvimento e, caso seja selecionado para ovulação, entra no estágio de folículo pré-ovulatório e inicia a fase final da maturação folicular e ovocitária.

Nesse momento, na maioria dos mamíferos, a meiose I é retomada no ovócito primário, dando origem a duas células haploides distintas, uma célula grande e ativa, o ovócito secundário, e uma célula afuncional e quase sem citoplasma, o primeiro corpúsculo polar. O corpúsculo polar fica situado entre o ovócito secundário e a zona pelúcida, e irá degenerar. Ao terminar a meiose I, o ovócito secundário já inicia a meiose II, que é bloqueada novamente, mas agora na fase de metáfase II.

Esse ovócito secundário é então ovulado e, somente se ele for fertilizado, a meiose II é retomada até o final originando, mais uma vez, duas células desiguais, o segundo corpúsculo polar (a célula afuncional) e o ovócito secundário fecundado. Este último dará origem ao zigoto.

Ao ser ovulado, o ovócito secundário leva consigo as células foliculares que estavam ao seu redor, formando a corona radiata. O espermatozoide precisa ultrapassar essas células para fertilizar o ovócito. Enquanto isso, a maior parte das células do folículo que ovulou permanecem no ovário e se diferenciam em células luteínicas, formando uma estrutura chamada corpo lúteo.

2.4 Ciclo estral

No início da puberdade é marcado pela maturidade do sistema endócrino e nervoso, quando ocorrem mudanças e ajustes na liberação de hormônios que irão agir nas gônadas, fazendo com que elas entrem em atividade de liberação de hormônios sexuais (testosterona nos machos e estrógeno e progesterona nas fêmeas) e de gametas (espermatozoide e ovócito).

Nas fêmeas, essas mudanças hormonais têm uma importância ainda maior, pois,

além de estimular a produção de gametas, também prepara todo o seu sistema reprodutor para a fecundação e posterior gestação (no caso dos mamíferos).

A entrada na puberdade, portanto, significa que o hipotálamo iniciou a liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), o qual estimula a hipófise anterior a secretar as gonadotrofinas FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante). Estas atuam sobre os ovários, estimulando a produção de estrógeno e progesterona.

A secreção de GnRH, e então FSH e LH, é influenciada por estímulos visuais, olfatórios, auditivos e táteis do ambiente e também por sistemas de regulação no próprio animal. Porém, é somente na puberdade que o sistema nervoso central alcança maturidade suficiente para permitir a integração complexa de todos esses sinais.

A idade com que a fêmea atinge a puberdade varia bastante entre as espécies (Quadro 1). Porém, além da idade, outros fatores influenciam a entrada na puberdade, como peso corporal, raça, nutrição, doenças e, em algumas espécies, estação do ano e proximidade ao macho.

ESPÉCIE	IDADE NA PUBERDADE
Vaca	8-18 meses
Égua	10-24 meses
Porca	6-8 meses
Ovelha	6-15 meses
Cabra	4-8 meses
Cadela	6-20 meses
Gata	5-12 meses

Quadro 1. Idade da puberdade em algumas espécies de animais domésticos

Quadro adaptado de Hyttel et al., 2012.

A partir daí, a liberação dos hormônios reprodutivos na fêmea começa a acontecer de forma cíclica e, por isso, chamamos de ciclo estral.

O ciclo estral é subdividido em 4 fases principais: proestro, estro ou cio, metaestro e diestro. Em algumas espécies, pode ser observada mais uma fase, o anestro.

Proestro: o estrógeno que começa a ser liberado pelos folículos em crescimento estimula o início da preparação do trato reprodutivo, especialmente do útero para manter uma gestação.

Estro: na maioria das espécies, a elevação dos níveis de estrógenos produzidos pelos folículos ovarianos durante o proestro estimula uma maior secreção de GnRH pelo hipotálamo durante o estro, desencadeando o pico de LH e a ovulação. Entre as espécies domésticas, a gata e a camela são exemplos de espécies em que o pico de GnRH que possibilita a ovulação é induzido pela cópula. Nessas espécies, a cópula provoca um reflexo nervoso que atua sobre o hipotálamo, estimulando a liberação de GnRH e,

consequentemente, o pico de LH. É também durante essa fase que as fêmeas apresentam receptividade sexual, em resposta a alta concentração de estrógeno.

Metaestro: com a ovulação, ainda sob efeito do LH, as células foliculares que permaneceram no ovário passam por um processo de luteinização, ou seja, se diferenciam formando o corpo lúteo, que começa a secretar progesterona. Essa fase é caracterizada pela diminuição do estrógeno e elevação da progesterona (já que as células da granulosa se diferenciaram e passaram a ser células produtoras de progesterona), a qual também atua sobre o útero estimulando a finalização da preparação do endométrio.

Diestro: o corpo lúteo alcança sua produção máxima de progesterona, que se torna o hormônio predominante. A alta secreção de progesterona exerce um efeito de bloqueio no hipotálamo, inibindo a liberação de GnRH. Consequentemente, a hipófise anterior também não libera FSH e LH suficiente para atuar sobre os ovários e, por isso, o desenvolvimento folicular fica parado. Nesse momento, o útero está pronto para garantir uma gestação. Se o ovócito ovulado for fertilizado e se implantar no útero, a progesterona é o principal hormônio responsável por manter a prenhez. Caso essa gestação não aconteça, o corpo lúteo entra em regressão até parar de secretar progesterona, o que desbloqueia o hipotálamo e reinicia o ciclo estral.

Anestro: essa fase é caracterizada por ser um período de inatividade reprodutiva, mesmo quando continua havendo atividade hormonal e desenvolvimento folicular, uma vez que o estímulo é insuficiente para que ocorra a maturação folicular e a ovulação. Ao longo desta fase não há alterações comportamentais ou morfológicas nas fêmeas.

A duração do ciclo estral varia com a espécie, como podemos observar no quadro 2. Mas sabe-se também que pode haver variação na duração do ciclo dentro da mesma espécie. Isso acontece por influência de vários fatores, como alterações hormonais, temperatura, estresse e nutrição.

ESPÉCIE	DURAÇÃO DO CICLO	TIPO DE CICLO
Cabra	21 dias	Policíclica estacional
Cadela	6 meses	Monocíclica
Camundonga	4 a 6 dias	Policíclica não estacional
Égua	19 a 25 dias	Policíclica estacional
Gata	14 a 21 dias*	Policíclica estacional
Ovelha	16 a 17 dias	Policíclica estacional
Porca	19 a 21 dias	Policíclica não estacional
Vaca	21 dias	Policíclica não estacional

* variável, pois tem ovulação induzida, dependente da ocorrência da cópula, portanto sem cópula há a tendência de aumento da fase do estro.

Quadro 2. Duração e tipo de ciclo estral em diferentes espécies de animais.

Quadro adaptado de Vanderley e Santana, 2015.

As espécies podem ainda ser classificadas de acordo com a frequência com que apresentam seus ciclos estrais em policíclicas não estacionais, policíclicas estacionais e monocíclicas.

As raças domésticas de suínos e bovinos são animais policíclicos não estacionais, o que significa que porcas e vacas experimentam uma atividade cíclica recorrente durante o ano. Nessas espécies, o anestro aparecerá apenas em casos de processos fisiológicos como gestação ou amamentação, ou devido a condições patológicas que interrompem a ciclicidade.

Por outro lado, a égua, a ovelha, a cabra e a gata são animais policíclicos estacionais, ou seja, a atividade cíclica delas é profundamente influenciada pela quantidade e duração da luminosidade do dia. Nesses casos, o anestro é muito importante, pois limita a estação reprodutiva de forma que os partos ocorram na época do ano que pode ser mais favorável para a sobrevivência dos filhotes.

Já cadelas, lobas e raposas são monocíclicas e apresentam longos períodos com um único estro. Normalmente, um ou dois (algumas vezes três) períodos estrais são observados por ano, separados por longos períodos de anestro. Em geral, a fase de receptividade sexual das espécies monocíclicas é muito longa para garantir a fecundação. No caso das cadelas, a reprodução pode acontecer em qualquer época do ano, portanto, não são consideradas estacional.

3 | FERTILIZAÇÃO

Na fertilização, os gametas masculino e feminino haploides devem se fundir para dar origem ao zigoto, uma célula diploide e geneticamente única que irá formar um novo organismo multicelular.

Portanto, para que ocorra a fertilização, os gametas precisam se encontrar. Para animais de fertilização interna (que ocorre dentro do trato reprodutor da fêmea, como em répteis, aves e mamíferos), esse encontro pode ser relativamente fácil, pois o espaço que o espermatozoide tem para percorrer é limitado. Porém, existem animais (como peixes e anfíbios) cuja fecundação é externa, ou seja, acontece na água, o que torna o encontro dos gametas um evento mais complexo e com menor chance de sucesso. Ainda, deve-se considerar que outras espécies compartilham o mesmo ambiente e podem ter o mesmo período para a reprodução.

Existem dois mecanismos principais para contornar este problema: a atração e a ativação espécie-específica do espermatozoide. Em animais de fecundação externa, a atração acontece por meio de substâncias presentes na cápsula gelatinosa que envolve o ovócito que tem a capacidade de atrair o espermatozoide, em um processo espécie-específica chamado quimiotaxia. Quando o espermatozoide finalmente encontra o ovócito e encosta na sua cápsula gelatinosa, inicia o seu processo de ativação, que envolve o

reconhecimento e posterior entrada desse espermatozoide.

Em animais de fecundação interna, o espermatozoide também é atraído por quimiotaxia até o oviduto, local em que encontra o ovócito. Porém, logo assim que chega ao trato reprodutor feminino, o espermatozoide ainda não está apto a fertilizar o ovócito. É necessário que aconteça uma série de modificações na membrana plasmática dos espermatozoides, enquanto estes se dirigem pelo trato reprodutor feminino até chegar ao oviduto, em um processo chamado capacitação espermática.

3.1 Capacitação espermática

A capacitação é um processo gradual e essencial para a fertilização. O processo começa quando os espermatozoides entram em contato com as secreções do aparelho genital da fêmea e termina no oviduto.

Os processos importantes que ocorrem durante a capacitação são:

- **Remoção da cobertura de proteínas e glicoproteínas do plasma seminal**

Enquanto os espermatozoides estão no trato reprodutor masculino, moléculas, como proteínas e glicoproteínas, do sêmen se ligam à sua superfície, protegendo-os contra danos na membrana e no DNA. Essas moléculas são conhecidas como agentes decapacitantes e, além de proteger o espermatozoide, também bloqueiam os locais de reconhecimento da zona pelúcida. Portanto, mesmo sendo o primeiro a chegar, se o espermatozoide não tiver completado a remoção dessas proteínas, ele não será capaz de fertilizar o ovócito.

- **Início da cascata de eventos que induz a reação acrossômica**

Ao chegar no trato reprodutor feminino, uma série de alterações químicas ocorrem no citoplasma e na membrana do espermatozoide, resultando na ativação de proteínas envolvidas na reação acrossômica e na ligação do espermatozoide à zona pelúcida.

- **Alterações na motilidade dos flagelos**

Essas alterações causam uma hiperativação dos flagelos, fazendo com que o espermatozoide passe a nadar com maior velocidade e gerando maior força para a penetração na zona pelúcida.

É importante destacar que os espermatozoides capacitados não apresentam mudanças morfológicas, eles apenas se tornam mais ativos e desenvolvem a capacidade de fundir-se com a membrana plasmática do ovócito.

Uma vez capacitados, os espermatozoides que chegam ao ovócito ovulado estão aptos a participar dos eventos que ocorrem durante a fertilização.

3.2 Etapas da fertilização

Em mamíferos, a fertilização envolve basicamente 4 etapas.

3.2.1 Interação entre espermatozoide e óvulo

A primeira etapa da fertilização consiste no contato e reconhecimento entre espermatozoide e óvulo da mesma espécie. Isso acontece quando o espermatozoide chega à zona pelúcida do óvulo e consegue se ligar a ela por meio de receptores espécie-específicos presentes na zona pelúcida que reconhecem e ligam o espermatozoide. Uma vez ligado, o espermatozoide inicia a reação acrossômica.

A reação acrossômica, induzida pela ligação na zona pelúcida, consiste na fusão da membrana plasmática do espermatozoide com a membrana externa do acrossomo. Com isso, as enzimas presentes no acrossomo são liberadas. Dentre essas enzimas, encontramos esterases, neuraminidases e acrosina, que causam uma modificação local da zona pelúcida permitindo a penetração do espermatozoide.

3.2.2 Entrada do espermatozoide no óvulo

Ao atravessar a zona pelúcida, o espermatozoide entra em contato com a membrana plasmática do óvulo e, então as suas membranas se fundem permitindo a entrada do espermatozoide, incluindo sua cauda.

Esse contato entre as membranas plasmáticas do espermatozoide e do óvulo promove mudanças na zona pelúcida que alteram a sua permeabilidade, bloqueando a polispermia, ou seja, a entrada de outros espermatozoides. Esse evento é conhecido como reação zonal.

Como dito anteriormente, internamente, na região próxima a membrana plasmática do óvulo, encontram-se vários grânulos da cortical. O conteúdo desses grânulos inclui proteases, fosfatases ácidas, peroxidase, mucopolissacarídeos e ativador de plasminogênio. O contato do primeiro espermatozoide com o óvulo já estimula a liberação dessas substâncias, que agem sobre a zona pelúcida inativando os receptores de ligação para os outros espermatozoides. Dessa forma, apenas um consegue entrar.

Em mamíferos, a polispermia gera um indivíduo poliploide, ou seja, com uma quantidade de cromossomos anormal. Isso resulta em um desenvolvimento inadequado do zigoto, levando à morte embrionária.

Alguns fatores aumentam as chances de ocorrência, como a fertilização de ovócitos envelhecidos (idade materna avançada) ou anormalidades durante a reação zonal ou na própria estrutura da zona pelúcida.

Porém, em outros animais, como em alguns peixes e em répteis e aves, a polispermia ocorre de forma fisiológica. Contudo, apenas um único espermatozoide consegue unir seu pronúcleo com o pronúcleo feminino. Os demais espermatozoides são destruídos no citoplasma.

3.2.3 *Ativação do ovócito e fusão do material genético*

Após a entrada do espermatozoide, o ovócito é ativado e, então, reinicia a meiose II que estava parada em metáfase II. Ao completar sua divisão, forma-se o segundo corpúsculo polar e o ovócito secundário fertilizado. Nesse momento, o núcleo do ovócito passa a se chamar pronúcleo feminino. Da mesma forma, o núcleo do espermatozoide se descondensa para formar o pronúcleo masculino. A cauda do espermatozoide destaca-se e degenera-se.

Os pronúcleos masculino e feminino se aproximam e, enquanto isso, suas membranas nucleares se dissolvem, permitindo que os genomas haploides masculino e feminino se unam. Essa mistura é referida como cariogamia e dá origem ao zigoto.

3.2.4 *Ativação do metabolismo do zigoto*

A fertilização inicia o rearranjo do citoplasma do ovócito, deslocando determinadas moléculas morfogenéticas que ficarão segregadas em células específicas durante as clivagens. Essas moléculas serão responsáveis pela ativação e repressão de certos genes, garantindo a diferenciação correta das células. Portanto, a distribuição exata dessas moléculas no momento da fertilização é crucial para o desenvolvimento adequado do embrião.

Uma vez finalizadas todas as etapas da fertilização, temos finalmente um zigoto, pronto para continuar o seu desenvolvimento.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gametogênese é fundamental para garantir a existência das espécies, pois é através desse processo que os gametas são produzidos e disponibilizados para a fertilização. Além disso, todos os gametas produzidos são diferentes uns dos outros, e isso é o mecanismo essencial para garantir a variabilidade genética das espécies.

Mas não basta serem produzidos, os gametas feminino e masculino precisam se encontrar e realizar a fertilização. Esse encontro é marcado por eventos complexos que devem acontecer tanto no espermatozoide, quanto no ovócito. Se tudo correr bem, o resultado, então, será o início da geração de um novo ser.

Por fim, a compreensão desses mecanismos pode ser útil para a aplicação e desenvolvimento de biotecnologias reprodutiva que possam melhorar a produção de animais economicamente importantes ou atuar na conservação de espécies.

REFERÊNCIAS

Bressan, C.M.; Dias, P.F. **Embriologia**. – Florianópolis: BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2009. 267 p.

Gilbert, Scott F., **Biologia do desenvolvimento**. 5 ed. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC Editora, 2003.

Hyttel, P.; Sinowatz, F.; Vejlsted, M. **Embriologia veterinária. Tradução de: Essentials of domestic animal embryology** - Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 455p.

Junqueira, L. C.; Carneiro, J. **Histologia básica**. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

Moura, A.A.; Andrade, C.R.; Souza, C.E.A.; Rêgo, J.P.A.; Martins, J.A.M.; Oliveira, R.V.; Menezes, E.B.S. **Proteínas do plasma seminal, funções espermáticas e marcadores moleculares da fertilidade**. Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte, v.35, n.2, p.139-144, abr./jun. 2011

Silva, E.I.C. **Fisiologia da Reprodução Animal: Fecundação E Gestação**. V.2. p.16, 2020. Disponível em PhilArchive: <https://philarchive.org/archive/DASFDR-2>

Silva, E.I.C. **Fisiologia do Ciclo Estral dos Animais Domésticos**. V.2. p. 17, 2020. Disponível em PhilArchive: <https://philarchive.org/archive/DASFDCv1>

Silva, E.I.C. **Transporte de Gametas, Fertilização e Segmentação**. V.1. p.15, 2021. Disponível em PhilArchive: <https://philarchive.org/archive/DASTDG>

Souza, F.A., Pérez, J., Cardona, J.A., Otero, R.J., Chacón, L.; González, J. C. **Ativação e fecundação do oócito de mamíferos**. Revista Ciencia Animal (7), 43-57, 2014.

Vanderley, C.S.B.S.; Santana, I.C.H. **Histologia e embriologia animal comparada**. 2. ed. – Fortaleza : EdUECE, 2015. 154 p.

SOBRE OS ORGANIZADORES

CLÉCIO DANILO DIAS DA SILVA - Doutorando em Sistemática e Evolução pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Mestre em Ensino de Ciências Naturais e Matemática pela UFRN. Especialista em Ensino de Ciências Naturais e Matemática pelo Instituto Federal do Rio Grande do Norte (IFRN). Especialista em Educação Ambiental e Geografia do Semiárido pelo IFRN. Especialista em Gestão Ambiental pelo IFRN. Graduado em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Facex (UNIFACEX). Graduado em Pedagogia pelo Centro Universitário Internacional (UNINTER). Docente dos componentes curriculares Ciências e Biologia pela Secretaria de Estado da Educação, da Cultura, do Esporte e do Lazer (SEEC-RN). Atualmente está vinculado Laboratório de Collembola (LABCOLL) do Departamento de Botânica e Zoologia do Centro de Biociências (DBEZ-CB) da UFRN. Tem vasta experiência em Zoologia de Invertebrados, Ecologia aplicada; Educação em Ciências e Educação Ambiental. Áreas de interesse: Fauna Edáfica; Taxonomia e Ecologia de Collembola; Ensino de Biodiversidade e Educação para Sustentabilidade.

DANYELLE ANDRADE MOTA - Mestra e Doutorada em Biotecnologia Industrial pela Universidade Tiradentes (UNIT), com internacionalização com o Doutorado Sanduíche no Instituto Superior de Agronomia pela Universidade de Lisboa. Especialista em Docência no Ensino de Ciências pela Faculdade Pio Décimo. Especialista em Neurociência pela Faculdade de Ciências da Bahia (FACIBA). Especialista em Recursos Hídricos e Meio Ambiente pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). Graduada em Ciências Biológicas Licenciatura pela UFS. Durante a graduação desenvolveu pesquisas na área de Botânica (Taxonomia de Líquens), Microbiológica e Educacional. Durante o mestrado e doutorado desenvolveu trabalhos no Instituto de Tecnologia e Pesquisa (ITP) atuando especialmente pesquisas focadas nas interações entre as áreas de biologia, bioquímica e engenharia química. Visando a melhoria do uso e transformação de recursos agroindustriais da região. Sendo assim, tem experiência na área de Biologia Celular, Microbiologia, Bioquímica, Química e Biocatálise com ênfase em imobilização de enzimas para aplicações em bioprocessos. Atualmente, é colaboradora no grupo de pesquisa do ITP, professora na Uniplan Centro Universitário e professora no Alternativo Curso e Colégio.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Achirobichalcona 23, 29, 33

Alzheimer 29, 31, 34, 42, 59, 60, 61, 62, 63, 64

Angiogênese 71

Antidepressivos 30, 31, 32, 43, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 56

Ayahuasca 43, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58

B

Bactérias 12, 14, 15, 35, 36

Biodiversidade 1, 2, 3, 6, 7, 11, 25, 40, 94

C

Câncer 13, 18, 19, 20, 31, 34

Capacitação espermática 80, 90

Ciclo estral 72, 79, 86, 87, 88, 93

Compostos fenólicos 27

Conhecimento popular 3, 24, 27, 59

D

Dimetilriptamina 43, 44, 45, 47, 51, 52

E

Espécies silvestres 11, 12, 13, 15, 19

Estimulação cerebral 59, 61

Eventos da fertilização 79

F

Fertilização 79, 80, 81, 82, 84, 86, 89, 90, 91, 92, 93

Fitoterapia 6, 7, 24, 26, 38, 39, 40, 41, 58, 59, 64

Flavonoides 14, 23, 27, 28, 29, 35

Fungos patogênicos 12, 15

G

Gametas 79, 80, 81, 85, 86, 87, 89, 92, 93

Gametogênese 79, 80, 81, 83, 85, 92

H

Hanseníase 65, 66, 67, 68, 69

Histopatologia 70, 72, 75, 76, 77

Hormônios sexuais 86

I

Inflorescência 27

L

Legislação brasileira 2, 44

Luteolina 23, 29, 31, 32, 35

M

Macela 23, 24, 25, 26, 27, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

Medicamento fitoterápico 2

Ministério da saúde 2, 4, 9, 10, 25, 38, 68

Moléculas bioativas 14, 27

N

Neoplasias mamárias 70, 71, 72, 73, 77

O

Organização Mundial da Saúde 68

P

Pampa 23, 24, 41

Plantas medicinais 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 23, 24, 25, 38, 39, 40, 41, 58, 59, 62

Propriedades biológicas 24, 34

Propriedades farmacológicas 12, 33, 62

Puberdade 68, 72, 83, 85, 86, 87

Q

Quercetina 23, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37

R

Reprodução animal 79, 80, 93

Reprodução sexuada 79, 80

S


Saúde pública 65


Síndrome da serotonina 43, 45, 50


V

Variabilidade genética 79, 92

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

@atenaeditora 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Ciências da vida:

Estudo das plantas, animais e seres humanos

2



 **Atena**
Editora
Ano 2022

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Ciências da vida:

Estudo das plantas, animais e seres humanos

2



 **Atena**
Editora
Ano 2022