

George Laylson da Silva Oliveira  
Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva  
(Organizadores)

# PRODUTOS NATURAIS

com implicações na  
Farmacologia

Volume II

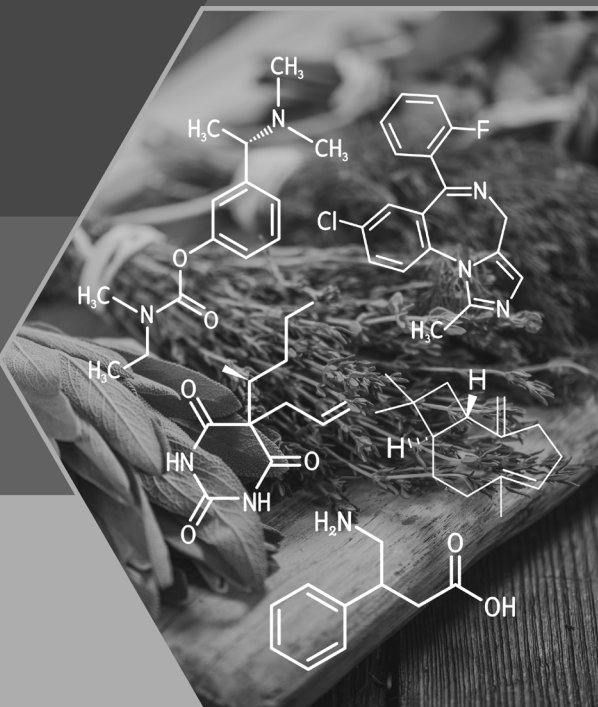


George Laylson da Silva Oliveira  
Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva  
(Organizadores)

# PRODUTOS NATURAIS

com implicações na  
Farmacologia

Volume II



**Atena**  
Editora  
Ano 2024

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 O autor

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à

Atena Editora pelo autor.

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 da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do autor, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos ao autor, 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. Bruno Edson Chaves – Universidade Estadual do Ceará  
 Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina  
 Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
 Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense  
 Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
 Profª Drª Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
 Profª Drª 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 Delta do Parnaíba – UFDPAr  
 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  
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
 Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
 Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal 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

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Renato Faria da Gama – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Thais Fernanda Tortorelli Zarili – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Produtos naturais com implicações na farmacologia – Volume II

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadores:** George Laylson da Silva Oliveira  
 Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
P964	<p>Produtos naturais com implicações na farmacologia –            Volume II / Organizadores George Laylson da Silva            Oliveira, Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva. –            Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.</p> <p>Formato: PDF            Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader            Modo de acesso: World Wide Web            Inclui bibliografia            ISBN 978-65-258-3047-6            DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.476241811">https://doi.org/10.22533/at.ed.476241811</a></p> <p>1. Farmacologia. I. Oliveira, George Laylson da Silva            (Organizador). II. Silva, Ana Paula dos Santos Correia Lima            da (Organizadora). III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

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

## DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' será utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e/ou comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação à obra publicada; 2. Declara que participou ativamente da elaboração da obra, 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 da obra para submissão; 3. Certifica que a obra publicada está completamente isenta de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza 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 da obra publicada, 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. A editora pode disponibilizar a obra em seu site ou aplicativo, e o autor também pode fazê-lo por seus próprios meios. Este direito se aplica apenas nos casos em que a obra não estiver sendo comercializada por meio de livrarias, distribuidores ou plataformas parceiras. Quando a obra for comercializada, o repasse dos direitos autorais ao autor será de 30% do valor da capa de cada exemplar vendido; 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. Em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), a editora não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como quaisquer outros dados dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de uma variedade de doenças é um dos maiores desafios para o setor farmacêutico no século XXI. Assim, um grande esforço da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos medicamentos está sendo feita em parcerias acadêmicas e a razão para a implantação destas parcerias decorre da constatação de que, apesar de grandes investimentos nas últimas décadas, o número de novos medicamentos que chegam ao mercado permanece estável a um custo extremamente alto de investimento em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), particularmente, para o tratamento de distúrbios do Sistema Nervoso Central (epilepsia, depressão, ansiedade, esquizofrenia, doenças neurodegenerativas e outras) que afeta aproximadamente 1,5 bilhões de pessoas no mundo. A presente obra estruturada em 5 capítulos pode fornecer insights para futuros estudos experimentais com produtos naturais com atividades anticonvulsivantes, ansiolíticos, antioxidantes na síndrome metabólica. Esperamos que a leitura da presente obra seja prazerosa e contribua para o conhecimento da farmacologia dos produtos naturais.


**CAPÍTULO 1 ..... 1****TRANSTORNOS DO HUMOR E O USO DE PLANTAS MEDICINAIS**

Eduardo Batista Soares Neto  
 Antônio Guilherme Silva Santos  
 Suyanne Kássia Soares Pereira  
 Marcelly Do Nascimento Sousa  
 Luciano Da Silva Lopes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4762418111>

**CAPÍTULO 2 ..... 31****PRODUTOS NATURAIS: SESQUITERPENOS COMO ANTICONVULSIVANTES**

George Laylson da Silva Oliveira  
 Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva  
 Luciano da Silva Lopes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4762418112>

**CAPÍTULO 3 .....54****ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O ESTRESSE OXIDATIVO**

Alexandre Wallyson Viana do Nascimento  
 Nerilson Marques de Lima  
 Teresinha de Jesus Aguiar dos S. Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4762418113>

**CAPÍTULO 4 .....64****ALIMENTOS FUNCIONAIS PRESENTES NA MATA DOS COCAIS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA SÍNDROME METABÓLICA**

Deigiane de Lima Rocha  
 Heloísa Ramos Silva  
 Raylla Rafenna dos Santos Silva  
 Marleide Coelho de Sousa  
 Sabrina Maria de Moura Silva  
 Laís Lima de Castro Abreu  
 Stella Regina Arcanjo Medeiros  
 Joilane Alves Pereira-Freire

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4762418114>

**CAPÍTULO 5 .....82****TOXICIDADE RELACIONADO AOS PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COM AÇÃO NEUROFARMACOLÓGICA**

Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva  
 José Carlos Correia Lima da Silva Filho  
 George Laylson da Silva Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4762418115>

**SOBRE OS ORGANIZADORES .....87**

## TRANSTORNOS DO HUMOR E O USO DE PLANTAS MEDICINAIS

*Data de submissão:*

*Data de aceite: 01/10/2024*

### **Eduardo Batista Soares Neto**

Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí

### **Antônio Guilherme Silva Santos**

Discente do curso de farmácia da Universidade Federal do Piauí

### **Suyanne Kássia Soares Pereira**

Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí

### **Marcelly Do Nascimento Sousa**

Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí

### **Luciano Da Silva Lopes**

Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí

### **ASPECTOS GERAIS E DESAFIOS**

A depressão<sup>1</sup>, enquanto doença, se apresenta como um desafio à Medicina desde a antiguidade, assim mantendo-se apesar do vertiginoso crescimento tanto no conhecimento relativo à doença quanto à sua terapêutica. Na atualidade, a depressão persiste como uma enfermidade preocupante e em crescente aumento de casos. Segundo a OMS a prevalência global de transtornos mentais em 2019 orbitava em 970 milhões de pessoas; destes, as desordens depressivas representavam 28,9%, ou seja, cerca de 280 milhões vivendo com estas alterações (WHO, 2022). Números que são aumentados com a ocorrência de eventos estressores, como, *e.g.*, pandemias, conflitos populacionais e crises financeiras. O surgimento da pandemia da COVID-19 levou a um acréscimo, no mundo, nos

1 Utilizaremos ao longo deste capítulo os termos “depressão”, “transtorno depressivo” e “transtorno depressivo maior”, como sinônimos para a enfermidade caracterizada pelo último, às vezes também denominada de depressão unipolar. Este especificador “unipolar” a diferencia dos quadros depressivos que ocorrem nos transtornos bipolar do humor, onde existem quadros de mania – relacionando-se ao transtorno bipolar tipo I – ou hipomania – transtorno bipolar tipo II – ou a presença de sintomas hipomaniacos – associados a sintomas depressivos, configurando um dos critérios para o transtorno ciclotímico (APA, 2022).

casos de transtornos depressivos maiores, ao longo do ano de 2020, de 27,6% (COVID-19 *Mental Disorders Collaborators*, 2021). Ainda conforme a OMS (WHO, 2022), apresenta-se, os transtornos depressivos, como a segunda das dez principais causas globais de anos vividos com deficiência. Alertando-se sobremaneira para a depressão mental com as suas consequências para a humanidade.

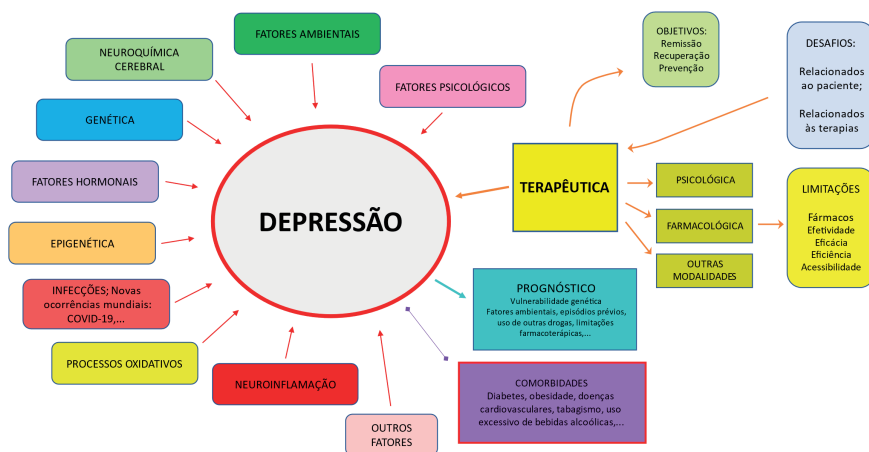


Figura 1: A depressão – aspectos gerais.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E EVOLUTIVOS

Epidemiologicamente o transtorno depressivo se destaca com uma prevalência média, ao longo da vida, de 12% (APA, 2022; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017); com taxa cerca de três vezes maior na faixa etária de 18-29 anos em comparação à de maiores de 60 anos (APA, 2022).

Gênero, traços de personalidade como o neuroticismo, vivências adversas na infância e ocorrências estressantes na vida se evidenciam como fatores de risco vinculados à ocorrência do transtorno depressivo (FAVA; KENDLER, 2000).

As mulheres se sobressaem como as mais acometidas, com uma prevalência média duas vezes maior que os homens (APA, 2022; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Comportando reflexões acerca da ocorrência de uma doença mental e o gênero feminino apoiando-se em fatores biológicos, associado a influências hormonais, fatores sociais, vinculados ao papel feminino construído na sociedade, a modelos de comportamento (HITA, 1998; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), e em um potencial viés estatístico produzido pelo padrão feminino de maior autocuidado, mais consciência acerca de doenças e consequências, maior expressão e aceitação de emoções e sintomas, e maior propensão a buscar serviços de saúde e tratamento, tornando-se potencialmente



mais visíveis em pesquisas epidemiológicas (HITA, 1998).

O transtorno depressivo habitualmente apresenta evolução crônica, que pode ser expressa como um quadro persistente ou recorrente (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Os episódios recorrentes são configurados pela existência de um período mínimo de dois meses livres de sintomas entre os episódios. Alerta-se que taxas de recorrência<sup>2</sup> se apresentam potencialmente como progressivas, com probabilidades registradas na literatura de 50%, 70% e 90% após a ocorrência de, respectivamente, um, dois ou três episódios (STAHL, 2003).

As recorrências, cuja frequência aumenta à medida que novos episódios vão se sucedendo, tendem a reduzir com a extensão da duração do período remitido, destacando-se que a persistência de sintomas residuais, mesmo brandos, é um fator de risco para a recorrência (APA, 2022).

## ESTUDOS ETIOLÓGICOS

De modo amplo pode-se agrupar os fatores investigados, relacionados à etiologia da depressão em dois grupos: biológicos e psicossociais.

No primeiro incluem-se os fatores genéticos, a teoria monoaminérgica, as hipóteses gabaérgica, glutamatérgica, as disfunções neuroendócrinas, o estresse oxidativo, a hipótese inflamatória, sem esgotar as possibilidades de outras teorias e hipóteses como, *e.g.*, a epigenética, a hipótese vinculada à neuroplasticidade e neurogênese, e a do envolvimento de mudanças na microbiota intestinal (ALMEIDA *et al.*, 2021; FOGAÇA; DUMAN, 2019; MALETIC; RAISON, 2009; MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012; NESTLER *et al.*, 2002; RAISON; CAPURON E MILLER, 2006; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014; SUN; ZHAO; RONG, 2022), e outros achados (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017) que potencialmente empoderam as diversas linhas investigadas. No segundo grupo se destacam, dentre outras, as teorias que envolvem os fatores psicodinâmicos e cognitivos (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017). Observa-se que vários fatores estudados apresentam vínculos em suas elaborações explicativas e conexões entre mecanismos, que reforçam a concepção de etiologia multifatorial da depressão, como se pode, inicialmente, depreender do discorrido a seguir. Assim, se buscou, de modo breve e limitado, destacando-se a vastidão e complexidade dos temas, discorrer, a seguir, sobre os fatores elencados.

## FATORES PSICOSSOCIAIS

A ocorrência de eventos de vida estressantes psicossociais apresenta-se como chave

---

<sup>2</sup> Remissão: especificação para o contexto de no mínimo dois meses livres de sintomas, ou presença apenas de um ou dois sintomas em grau leve (APA, 2022).

Recuperação: termo utilizado para o quadro de remissão que se mantém no mínimo, mais seis a doze meses (Stahl, 2003).

Recaída: quando ocorre o retorno, piora de sintomas, acontecendo durante a fase de remissão (Stahl, 2003).

Recorrência: quando há reapresentação, retorno dos sintomas, o paciente volta a piorar, após ter alcançado a recuperação plena (Stahl, 2003).

em uma teoria que avança a sua presença antecedendo um primeiro episódio depressivo, e criando o ambiente para o surgimento de novos episódios mesmo sem novos eventos estressores. Tal proposição estrutura que aqueles eventos relacionar-se-iam a modificações biológicas cerebrais duradouras, que se expressariam, *e.g.*, em disfunções em sistemas de neurotransmissores, sinapses e em vias de sinalização (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), trazendo aqui um exemplo dos vínculos entre os fatores e hipóteses propostos à etiologia, como mencionado anteriormente.

Slavich e Irwin, em artigo de revisão, publicado em 2014, apresentaram uma teoria multinível e integrativa, relacionando estresse-inflamação-depressão, que intitularam de “social signal transduction theory of depression”, em tradução: “teoria da transdução de sinais sociais da depressão”. O estresse psicológico, experiências de ameaça social e adversidades, apresentado como indutor de quadro inflamatório, através da produção de citocinas pró-inflamatórias como expressão da busca de sobrevivência frente às ameaças; e as verificações, demonstradas na literatura, de relações entre atividade inflamatória e a depressão, proporcionam a base da reflexão. Tal via fisiopatológica poderia proporcionar um potencial caminho de compreensão sobre a ocorrência de quadros depressivos após vivências de situações ameaçadoras, tensão psicológica intensa, e acerca das relações entre quadros depressivos e outras doenças, que apresentam componente inflamatório (SLAVICH; IRWIN, 2014).

## FATORES BIOLÓGICOS

Diversos estudos têm buscado investigar as relações entre fatores biológicos e aspectos etiológicos da depressão mental, ratificando a multifatorialidade existente no transtorno. Destacam-se ainda, sobremaneira, as interrelações entre os diversos componentes pesquisados, como buscamos exemplificar a seguir. Ressalta-se ainda que as linhas que se seguirão neste texto não esgotam a miríade de possibilidades existentes e potenciais, mas têm a pretensão de alargar, de modo inicial, o campo reflexões do leitor e instigá-lo a aprofundar suas leituras na literatura de textos científicos existentes.

### Teoria Genética

A busca por uma origem genética para a depressão revela o fracasso na identificação de genes específicos que a determinem, mas ratifica que a enfermidade é um fenômeno multicomplexo que possivelmente envolve heterogeneidade genética, *e.g.*, múltiplos genes relacionados a vulnerabilidades e a variabilidades em genes (FAVA; KENDLER, 2000; NESTLER *et al.*, 2002; NGUYEN *et al.*, 2022; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), além de ser vinculada a fatores não-genéticos/ambientais – *e.g.*, estresse, infecções virais, traumas emocionais –, e a fatores aleatórios ocorrendo durante o desenvolvimento cerebral (NESTLER *et al.*, 2002). Estudos genéticos na Psiquiatria indicam que os genes

se apresentam mais relacionados à codificação de aspectos endofenotípicos do que na codificação direta de um determinado transtorno (MALETIC; RAISON, 2009).

Análises de estudos de gêmeos indicaram que fatores genéticos poderiam explicar a suscetibilidade ao transtorno depressivo neste grupo, sob uma discreta influência de fatores ambientais compartilhados (FAVA; KENDLER, 2000).

Polimorfismos em genes relacionados ao receptor de serotonina 5HT<sub>2A</sub>, a enzimas metabolizadoras – Catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO) –, ao transportador de serotonina (5HTT<sub>PR</sub>), ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a receptores de glutamato e de fator liberador de corticotrofina (CRF), são registrados na literatura, dentre dezenas de outros estudados, como possuindo destaque nas investigações (MALETIC; RAISON, 2009).

Pesquisas indicam uma potencial influência de variantes alélicas funcionais dos genes para o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  como associadas a um aumento no risco de depressão, além da interferência na responsividade à farmacoterapia (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

A relação entre genética e a depressão, sob um prisma evolutivo, mais estrito, levar-nos-ia a uma observação: o caráter negativo da depressão, em uma lógica de evolução natural das espécies onde os mais saudáveis, adaptados e fortes sobrevivem, conduz à reflexão, evolutiva, de extinção dos indivíduos por ela acometidos e, portanto, da sua linhagem genética. Todavia se observa uma crescente na prevalência do transtorno. Tal fluxo de pensamento direciona a algumas possibilidades de explicações potenciais, apontados na existência de “imperativos evolutivos”, segundo Raison, Capuron e Miller (2006), que indicam a depressão como “uma contrapartida comportamental necessária da ativação imunológica”, onde a expressão aprimorada de respostas inflamatórias, influenciadas/determinadas geneticamente, seriam mecanismo importante para a sobrevivência em contextos de estresse.

Variantes alélicas relacionadas à depressão seriam então associadas a aumento de resistência a patógenos, melhora de aptidão e melhora em recuperação a infecções (RAISON; CAPURON-MILLER, 2006). Importa ressaltar ainda a multiplicidade de possibilidades etiológicas, não excludentes, mas repleta de enlaces vinculativos para o transtorno.

## **Teoria Monoaminérgica**

No seu surgimento, a teoria monoaminérgica postulava que a depressão seria resultado de uma deficiência de neurotransmissores monoaminérgicos; escorandose, em sua defesa, nas ações dos antidepressivos existentes que potencializam os neurotransmissores – *e.x.*, os IMAO com os seus efeitos antidepressivos expressos, agem inibindo a enzima metabolizadora das monoaminas resultando em aumento da disponibilidade de neurotransmissores para a transmissão sináptica, e os antidepressivos

tricíclicos bloqueando as bombas de transporte de monoaminas de volta ao neurônio pré-sináptico, resultando em maior disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica.

O sucesso dos inibidores da recaptação de serotonina (inibidores do transportador de serotonina), após o lançamento comercial da fluoxetina, sob o nome de Prozac, em 1987 (KRAMER, 1995), inicialmente reforçaram esse entendimento. Todavia, com o avanço no conhecimento acerca das ações fisiológicas dos neurotransmissores monoaminérgicos, a descoberta dos seus vários receptores e de suas ações isoladas e conjugadas, as funções, as localizações de receptores nos neurônios próprios (autorreceptores) e nos associados a outros neurotransmissores (heterorreceptores), suas caracterizações em ionotrópicos e metabotrópicos, as cascatas de sinalização, dentre outras, e o desenvolvimento de novas moléculas antidepressivas com múltiplos mecanismos de ação (*e.g.*, inibição de transportadores, agonismos parciais de receptores, antagonismos, inibição enzimática), a hipótese monoaminérgica tem dividido espaço com várias outras hipóteses biológicas envolvendo outros sistemas de neurotransmissores (*e.g.*, gabaérgico, glutamatérgico) na busca do esclarecimento etiopatológicos da depressão (FOGAÇA; DUMAN, 2019; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014; SUN; ZHAO; RONG, 2022).

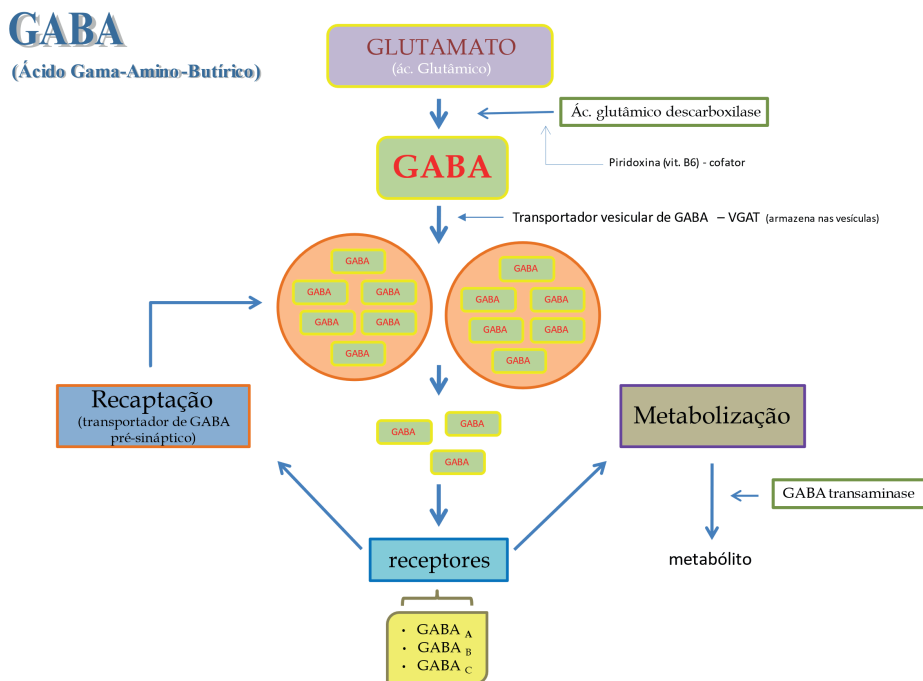
Sun, Zhao e Rong (2022), apontam para uma reflexão acerca da possibilidade das alterações em níveis de monoaminas não serem as causas, mas as consequências da depressão.

## Teoria Gabaérgica

O ácido gama-amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor aminoácido inibitório, sintetizado a partir do glutamato – Figura 2 –, atuando em receptores tipo A ( $GABA_A$ ; caracterizado por um canal iônico de cloro, controlado por ligante, relacionando-se a alterações na polarização da membrana celular), tipo B ( $GABA_B$ ; com ação vinculada à proteína G) e tipo C ( $GABA_C$ ; ionotrópico, como o tipo A) (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014). Age modulando, através de interneurônios corticais cerebrais, vários sistemas de neurotransmissores, *e.g.*, regulando a ação excitatória do neurotransmissor aminoácido excitatório glutamato (FOGAÇA; DUMAN, 2019), controlando a excitabilidade cerebral (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

A hipótese do déficit gabaérgico da depressão, relacionada a alterações na neurotransmissão gabaérgica, estrutura-se em achados de diminuição em níveis de expressão de GABA e de receptor GABA tipo A em pacientes com depressão (SUN; ZHAO; RONG, 2022), de expressão diminuída da descarboxilase do ácido glutâmico (enzima responsável pela conversão do glutamato/ácido glutâmico em GABA), e de redução em função ou densidade de interneurônios gabaérgicos (LÜSCHER; MÖHLER, 2019). Déficit gabaérgicos são observados de modo mais evidente nos quadros de depressão

melancólica e nos resistentes ao tratamento (LUSCHER; SHEN; SAHIR, 2011). Uma disfunção gabaérgica gerando um desequilíbrio no padrão excitatório/inibitório no córtex pré-frontal é proposta como contribuinte para o desenvolvimento de transtornos depressivo maior e relacionados ao estresse (FOGAÇA; DUMAN, 2019).



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024 . Referências básicas: Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Stahl, 2014.

Figura 2: GABA - síntese e metabolismo.

Luscher, Shen e Sahir (2011) apontam que fármacos antidepressivos estruturados em ações monoaminérgicas e terapias não farmacológicas poderiam inclusive, segundo evidências pré-clínicas, exercer ações antidepressivas através da neutralização de déficits gabaérgicos. A teoria gabaérgica encontra reforço nos efeitos do fármaco brexanolona<sup>3</sup>, um esteroide neuroativo do GABA<sub>A</sub> e modulador positivo do receptor GABA, que proporciona redução em sintomas depressivos de mulheres no pós-parto (LÜSCHER; MÖHLER, 2019), e que foi aprovado pelo FDA para o tratamento da depressão pós-parto em adultas (FDA, 2019).

Ademais, registros na literatura apontam a observação de efeitos antidepressivos potenciais em alguns moduladores alostéricos positivos de GABA<sub>A</sub>, como o alprazolam (FOGAÇA; DUMAN, 2019; JONAS; KRAVITZ; FAWCETT; NEWMAN, 1993; VAN MARWIJK *et al.*, 2012). De acordo com Fogaça e Duman (2019), a atuação de receptores GABA tipo B na fisiopatologia da depressão permanece inconclusiva, mas uma análise mais ampla

3 A brexanolona é um análogo exógeno da alopregnanolona (Powell *et al.*, 2020).

dos resultados registrados na literatura, segundo os dois pesquisadores, demonstra que a modulação destes receptores potencialmente induz efeitos antidepressivos.

## Teoria Glutamatérgica

O neurotransmissor aminoácido excitatório glutamato é o transmissor da maior parte das sinapses cerebrais, exercendo os seus efeitos via ação em duas famílias de receptores: os ionotrópicos, associados à neurotransmissão rápida, através de canais de cátion por ele controlado, e os metabotrópicos, cujos efeitos são mediados por proteína G (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

A hipótese glutamatérgica para a depressão é alicerçada em estudos clínicos que verificaram, em pacientes com depressão, níveis aumentados de glutamato no plasma (SUN; ZHAO; RONG, 2022), e em pesquisas que observaram capacidade de antagonistas do receptor glutamatérgico NMDA de reduzir sintomas depressivos (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

## Teoria de Disfunção Hormonal / Neuroendócrina

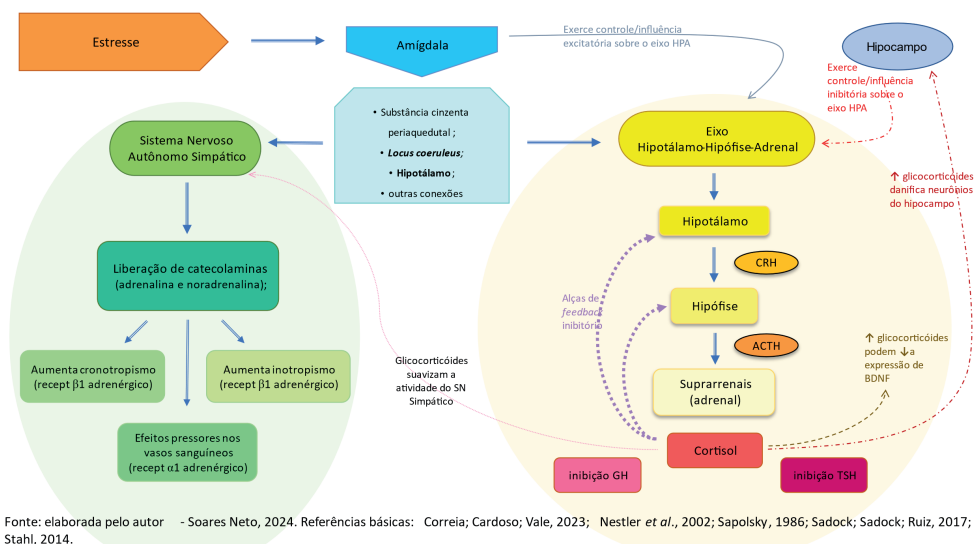
A relação entre a depressão e a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal – HHA – se apresenta reforçada na literatura, destacadamente com as verificações de hipercolesterolemia e de hipersecreção do hormônio liberador de corticotrofina – CRH –, o principal regulador da resposta hormonal ao estresse (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). A resposta hormonal ao estresse, fisiologicamente, envolve os sistemas nervoso simpático, numa ação mais aguda, e o hipotálamo-hipófise-adrenal – Figura 3 –, numa resposta mais tardia. Recordando-se que neurônios hipotalâmicos recebem aferências controladoras inibitórias do hipocampo e aferências controladoras excitatórias da amígdala (NESTLER *et al.*, 2002).

Os glicocorticoides, no segundo eixo, produzidos pelo córtex adrenal, através de mecanismo retrorregulatório, agem inibindo/regulando a síntese de CRH no hipotálamo e de hormônio adrenocorticotrófico – ACTH – na hipófise anterior, e conseqüentemente a própria (HALL, 2011). A literatura aponta que a hiperatividade do CRH, possivelmente em decorrência de prejuízo do mecanismo de *feedback* negativo pelos glicocorticoides, induza a um aumento da atividade nos sistemas nervoso simpático e o hipotálamo-hipófise-adrenal, em pacientes deprimidos (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

A hiperatividade no CRH resulta em aumento na produção de glicocorticoides, que em contextos de persistência em níveis elevados, produzem danos ao hipocampo, relacionados a sintomas depressivos, prejudicando o controle/influência deste sobre o eixo HAA (NESTLER *et al.*, 2002; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; SAPOLSKY, 1986; SUN; ZHAO; RONG, 2022).

Então, o estresse ao provocar aumentos em níveis de cortisol de modo persistente, prejudicaria o equilíbrio do sistema HHA, ao provocar danos no hipocampo, comprometendo a ação inibitória no hipotálamo, reforçando a hiperatividade do eixo, e consequentemente alimentando o aumento de produção de cortisol (NESTLER *et al.*, 2002; SAPOLSKY, 1986; SUN; ZHAO; RONG, 2022). Esses autores, destacam a possibilidade de que na depressão as anormalidades no eixo HHA não se constituam uma causa primária, mas possam ser resultantes de alguma outra causa que seria a primária.

Outras constatações exemplificam a potencial influência de sistemas hormonais na depressão, como a presença de sintomas depressivos em indivíduos com hipotireoidismo (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), e as variações negativas no humor relacionadas a fases do ciclo hormonal menstrual feminino, destacando-se os períodos de baixo estrogênio relacionando-se a uma maior vulnerabilidade àquelas variações (KIMBERLY; NEWHOUSE, 2019). Esses autores levantam a reflexão de que possam não ser as diferenças em níveis de estradiol, mas uma resposta alterada do cérebro às oscilações normais deste hormônio, que caracterizam a relação do estrogênio com o transtorno depressivo.



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024. Referências básicas: Correia; Cardoso; Vale, 2023; Nestler *et al.*, 2002; Sapolsky, 1986; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Stahl, 2014.

Figura 3: Relações fisiológicas - estresse, sistema nervoso simpático e eixo HHA.

O estresse provocando a liberação de esteróides endógenos neuroativos resultam em efeito sobre a ação do sistema gabaérgico inibitório, na medida em que esses esteroides, como, *e.g.*, a alopregnanolona<sup>4</sup>, tem ação moduladora alostérica em receptores GABA<sub>A</sub> (LUSCHER; SHEN; SAHIR, 2011).

Tal apontamento proporciona uma potencial relação com a depressão ao estabelecer

4 Alopregnanolona, 3α,5α-tetrahydroprogesterona (Luscher; Shen; Sahir, 2011) é um metabólito do hormônio progesterona, cujos níveis se elevam da gravidez e reduzem acentuadamente após o parto (Powell *et al.*, 2020).

uma teoria vinculativa entre ação hormonal, neurotransmissão gabaérgica e depressão, considerando-se, *e.g.*, a teoria de déficit gabaérgico na depressão (LÜSCHER; MÖHLER, 2019; SUN; ZHAO; RONG, 2022), a ação moduladora alostérica da alopregnanolona sobre receptores GABA<sub>A</sub> (LÜSCHER; MÖHLER, 2019), e a proposição de que uma queda de níveis hormonais desencadeando infrarregulação em receptores GABA<sub>A</sub> contribua para a ocorrência da depressão pós-parto (POWELL *et al.*, 2020). Cornett *et al.*, (2021) registra que resultados mistos em estudos vinculando flutuações em hormônios sexuais e o desencadeamento de sintomas de depressão pós-parto, pontuando que esses efeitos são vistos apenas em populações suscetíveis.

Outra elaborada via de influência mútua, de acordo com Correia, Cardoso e Vale (2023a), é evidenciada em estudos que indicam que o estresse crônico levando a hiperatividade do eixo HHA, resultando em concentrações elevadas de glicocorticóides conduzem a uma diminuição da expressão do BDNF<sup>5</sup>, e que esta neurotrofina ao modular a ação do eixo HHA colabora no controle da concentração de glicocorticóides.

## Teoria Inflamatória

Apesar de inconsistências entre vários estudos há uma sugestão de que o processo inflamatório seja contribuinte para alguns casos do transtorno, conforme registrado, historicamente, por Raison, Capuron e Miller (2006). Esses autores relacionaram interações entre vários domínios fisiopatológicos da depressão e citocinas pró-inflamatórias, apontando o estresse, via indução de respostas inflamatórias, por meio de ação no sistema nervoso simpático e parassimpático, como um potencial precipitador de depressão.

A seguir ilustramos algumas das várias constatações verificadas em estudos científicos que apontam para a relevância das pesquisas estruturadas no universo da teoria inflamatória da depressão, ratificando a sua importância e as potenciais interrelações com outras teorias.

A presença de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias – *e.g.*, interleucinas 1-beta (IL1-β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), quimiocinas, proteínas de fase aguda, por exemplo, a proteína C-reativa (PCR) e moléculas de adesão, têm sido destacadas em pacientes deprimidos (ALMEIDA *et al.*, 2021; CORRADI; LISBOA; FRÁGUAS JUNIOR, 2017; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Citocinas inflamatórias como TNF, IL-1 e IL-6, são apontadas como relacionadas a alteração de metabolismo de serotonina e dopamina, ativação do eixo HHA com produção de cortisol, e alteração na plasticidade sináptica agindo em fatores de crescimento como o BDNF, processos potencialmente envolvidos no desenvolvimento da depressão (RAISON;

---

5 O fator neurotrófico derivado do cérebro atua através de sua ligação ao receptor “TrkB”, e ao receptor de baixa afinidade “p75”. Relaciona-se à: sobrevivência e diferenciação neuronal; plasticidade sináptica; neurogênese adulta; neuroproteção – prevenindo a morte celular, reduzindo dano oxidativo e inibindo a autofagia –; regulação do humor, memória, aprendizagem; e influencia a liberação de neurotransmissores como, *e.g.*, glutamato e GABA (Correia; Cardoso; Vale, 2023a).



CAPURON; MILLER, 2006).

Almeida *et al.* (2021) registram a identificação na literatura de marcadores inflamatórios como a IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, como potenciais responsáveis na redução de serotonina na fenda sináptica, o que entrelaçaria as teorias monoaminérgicas e inflamatória na patogênese da depressão. Além do aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios, vários estudos apontam a redução em marcadores anti-inflamatórios, como a IL-4 e a IL-10 (ALMEIDA *et al.*, 2021; LOPES *et al.*, 2021).

Todavia, considerações são levantadas acerca da relação entre depressão e inflamação poder ser decorrente de agravos à saúde ocorrendo no contexto de uma depressão, *e.g.*, consumo abusivo de álcool, descuidos com a saúde, diabetes, que seriam os efetivos geradores de alterações em marcadores inflamatórios (MENEZES, 2015 *apud* ALMEIDA *et al.*, 2021).

Corradi, Lisboa e Fráguas Junior (2017) destacam como resultados observados, em sua revisão acerca de marcadores inflamatórios como fatores preditivos para o efeito antidepressivo dos (ISRS), que uma baixa resposta à farmacoterapia com ISRS contra o transtorno depressivo maior pode ser predita por marcadores basais pró-inflamatórios. Observando na revisão que, em avaliação basal, níveis elevados de marcadores podem potencialmente prever uma baixa responsividade ao tratamento, com melhores evidências para o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ , e também, embora com menos apoio, IL-6 e PCR; ressaltando o pouco volume de investigações registradas na literatura e a existência de estudos com resultados conflitantes.

Estudos indicam uma potencial influência de variantes alélicas funcionais dos genes para o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  como associadas a uma redução na responsividade à farmacoterapia antidepressiva (Raison; Capuron; Miller, 2006), e que altos níveis de TNF- $\alpha$  podem potencialmente prever uma baixa responsividade a ISRS, como, *e.g.*, o escitalopram (CORRADI; LISBOA; FRÁGUAS JUNIOR, 2017).

Uma possível relação do interferon alfa – IFN- $\alpha$  – com depressão é aventada pela resposta a tratamento antidepressivo convencional em casos de depressão induzida por IFN- $\alpha$ , e por alterações associadas, observadas no metabolismo da 5-HT (*e.g.*, aumento da enzima metabolizadora indoleamina 2,3, dioxigenase) e na função do CRH (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006). Recordamos que o triptofano – aminoácido precursor da serotonina, cuja concentração é etapa limitante na produção deste neurotransmissor (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017) – sendo metabolizado pela indoleamina 2,3, dioxigenase, resulta no prejuízo da síntese de 5-HT, e na produção de ácido quinolínico, um metabólito do triptofano que por sua ação agonista de receptor NMDA glutamatérgico prejudica o mecanismo de retroalimentação negativa glicocorticoide, promove perda de receptores glicocorticoides e atrofia hipocampal.

A Interrelação entre inflamação e estresse oxidativo é evidenciada em investigações que constataam que a inflamação promove e é induzida por ROS (CORREIA; CARDOSO;

VALE, 2023b).

Relação entre a via vagal e ação antiinflamatória é apontada em registros de ativação de via eferente vagal resultando em atividade anti-inflamatória através de ação colinérgica. As fibras eferentes vagais uma vez excitadas resultam na liberação de acetilcolina que interage com receptores colinérgicos nicotínicos apresentando a subunidade  $\alpha 7$  ( $\alpha 7nAChR$ ), localizadas em células do sistema imunológico. Essa interação com  $7nAChR$  produziria, então, supressão da liberação de TNF e inibição da inflamação sistêmica (PAVLOV; TRACEY, 2005). Uma retirada da eferência vagal motora inibitória, induzida por estresse, resultaria em ativação de sinalizador inflamatório – fator nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) – relacionando-se com liberação de citocinas pró-inflamatórias (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Outra potencial via, implica na ação de estresse ambiental repercutindo no sistema nervoso simpático provocando liberação de noradrenalina, que atuando em receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, ativaria NF- $\kappa B$ , conduzindo à liberação de citocinas pró-inflamatórias (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Varathraj e Galea (2017) registram as alterações em citocinas vinculadas à ocorrência de neuroinflamação, como um dos cinco mediadores associados a alterações não-disruptivas na barreira hematoencefálica <sup>6</sup>.

Lopes *et al.* (2022) rememoram que a barreira hematoencefálica representa um obstáculo às citocinas inflamatórias, e que, *e.g.*, a ausência da barreira no plexo coróide e condições patológicas possibilitam a transposição daquela. Destacam que a ativação de receptores em fibras aferentes vagais promovendo a formação de prostaglandinas tipo 2 e de óxido nítrico podem resultar em mudanças neuronais e ativação de células da glia, que resultariam na produção de citocinas no próprio sistema nervoso central.

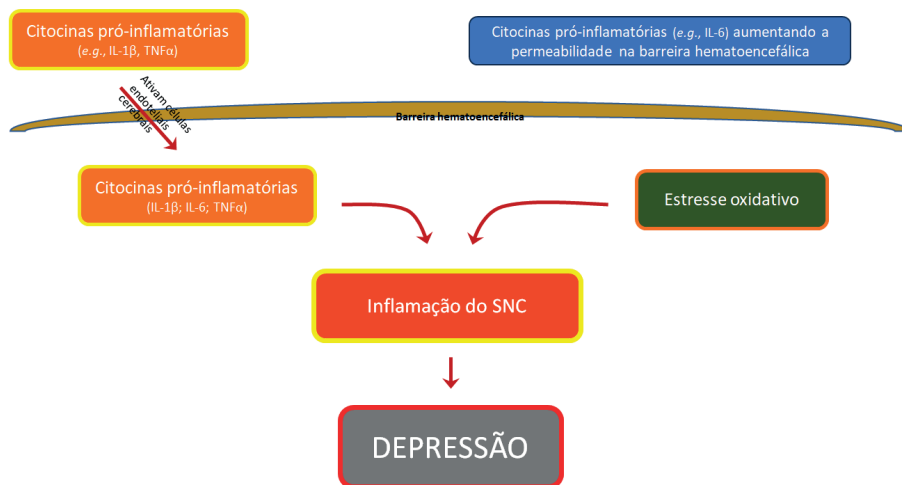
Citocinas sistêmicas, destacando-se a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ , ativariam células endoteliais ao entrarem em contato com a barreira hematoencefálica, resultando na produção de IL-1 $\beta$ , L-6 e TNF- $\alpha$  que levariam a neuroinflamação ao entrarem contato com o tecido nervoso (ALMEIDA *et al.*, 2021). Ademais, uma alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica é relacionada a algumas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (HAIDAR *et al.*, 2022) (Figura 4).

Mecanismos inflamatórios envolvendo citocinas têm sido apresentados como uma via de relação entre quadros nosológicos e transtorno depressivo, destacando-se, *e.g.*, a COVID-19, onde a infecção pelo SARS-COV2 provocando alterações inflamatórias, que

---

<sup>6</sup> Varathraj e Galea (2017) classificam as alterações na barreira hematoencefálica em disruptivas, relacionadas a alterações anatômicas e estruturais, provavelmente deletérias em seu desfecho, e em não-disruptivas, caracterizadas por mudanças funcionais, que podem ou não serem deletérias, e que proporcionam um mecanismo de comunicação através de uma barreira hematoencefálica morfológicamente íntegra. Esses autores ressaltam que ambas as alterações podem ocorrer em inflamações sistêmicas e registram cinco rotas de alterações não-disruptivas da barreira hematoencefálica: vias de transportadores, *e.g.*, o transportador de efluxo glicoproteína-P; na transmigração celular; neuroinvasão por patógenos (também associada a alterações disruptivas); alterações em prostaglandinas, destacadamente E2; e citocinas.

conduzem potencialmente, dentre outras ações, para a penetração do vírus no SNC e para a ocorrência, por exemplo, de quadros neurológicos, hematológicos e para a depressão (HAIDAR *et al.*, 2022; LOPES *et al.*, 2021).



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024. Referências básicas: Almeida *et al.*, 2021; Haidar *et al.*, 2022.

Figura 4: Potenciais relações entre citocinas, barreira hematoencefálica e depressão.

## Teoria do Estresse Oxidativo

A literatura tem investigado e registrado ao longo dos anos que o estresse oxidativo se apresenta como um dos principais fatores relacionados na ocorrência da depressão (BHATT; NAGAPPA; PATIL, 2020; JOMOVA *et al.*, 2023; MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012). O equilíbrio oxidativo corporal resulta do balanço entre a produção de radicais livres/espécies reativas e a sua neutralização por defesas antioxidantes.

O desequilíbrio oxidativo, resultante do aumento de radicais livres ou redução dos antioxidantes, gerando estresse oxidativo cujos desfechos se expressam na diminuição de células gliais e neuronais, destruição da integridade neuronal – provocada por dano direto ao DNA ou por peroxidação lipídica da membrana da célula –, morte celular; expressas em achados de diminuição volumétrica hipocampal e cortical frontal, e nos sintomas clínicos cognitivos (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012). Além de ser investigado como relacionado a dano das vias de sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF –, e redução de BDNF que, deste modo, prejudicando as defesas antioxidantes intensificam o estresse oxidativo (CORREIA; CARDOSO; VALE, 2023A).

A ação de enzimas antioxidantes <sup>7</sup> sobre as espécies reativas de oxigênio – EROS – resulta na produção de moléculas menos tóxicas. Todavia, a enzima superóxido dismutase

<sup>7</sup> Exemplos: superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase.

além de ação antioxidante potente, produzindo  $H_2O_2$  – peróxido de hidrogênio, também uma EROS –, pode resultar dubiamente em aumento do estresse oxidativo, caso as enzimas metabolizadoras do  $H_2O_2$  estejam deficientes (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012). Aspectos verificados como a produção de EROS secundariamente à resposta imunológicas na depressão (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006); ou induzidas por altas concentrações de glutamato através de enzimas como, *e.g.*, a xantina oxidase (JOMOVA *et al.*, 2023), são elencadas como algumas das potenciais interfaces explicativas entre estresse oxidativo e depressão.

A ocorrência de fatores ambientais, como, por exemplo, o estresse psicossocial, associados à presença de fatores de risco genéticos é também proposta como um modelo onde esses fatores conduzindo ao desequilíbrio expresso como estresse oxidativo provocam alterações da membrana celular e danos ao DNA, resultando em modificações em regiões cerebrais específicas associadas ao desenvolvimento de sintomas clínicos do transtorno depressivo (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012).

Aspecto constatado em pesquisas da redução em parâmetros de estresse oxidativo produzida por antidepressivo, como a mirtazapina (CORREIA *et al.*, 2022), reforçam a reflexão acerca da associação entre o estresse oxidativo e a depressão.

Pesquisas endossam a relação entre estresse oxidativo e o fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF –, alicerçando-se no conhecimento acerca da redução nas concentrações da neurotrofina provocadas pelo estresse oxidativo; de que níveis reduzidos do fator neurotróficos, reduzindo as defesas antioxidantes, propiciam o estresse oxidativo (CORREIA; CARDOSO; VALE, 2023a); e de que antidepressivo como o escitalopram, em um estudo com modelo animal, apresentou elevação na proteção antioxidante, no hipocampo e no córtex frontal, supressão de efeitos resultantes do estresse oxidativo e regulação do BDNF (DIONISIE *et al.*, 2021).

Vários estudos têm investigado relações entre antioxidantes e depressão, e entre consumo de substâncias antioxidantes e seus potenciais efeitos antidepressivos (DONG *et al.*, 2021; HE *et al.*, 2016; JOMOVA *et al.*, 2023; MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2019; SUN; ZHAO; RONG, 2022) com promissores achados.

Historicamente os estudiosos permanecem debruçados no esclarecimento do questionamento acerca do estresse oxidativo ser um fator causal ou um resultado secundário da depressão (JOMOVA *et al.*, 2023).

## **A TERAPÊUTICA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO**

O tratamento desta enfermidade possuidora de sintoma estrutural comum – humor deprimido – e diversas outras características clínicas (*e.g.*, redução/perda de interesse/prazer, alterações no apetite, no sono, baixa autoestima, culpabilidade e dificuldade de concentração), com várias teorias etiopatológicas e fisiopatológicas, envolve múltiplos

recursos e desafios – Figura 1.

No universo dos recursos terapêuticos se ilustram as psicoterapias, o uso de fármacos convencionais em mono ou polifarmácia, a utilização de fitoterápicos com efeito antidepressivo e o emprego de outras terapias biológicas como, *e.g.*, a eletroconvulsoterapia, e a estimulação magnética transcraniana (FDA, 2019; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; SADOCK; SADOCK; SUSSMAN, 2015; STAHL, 2014). Ressalta-se que o envolvimento dos familiares – saudáveis, capazes e preparados – no auxílio ao tratamento, se reveste de recurso valioso. E a hospitalização, em casos graves e com ameaça à vida, quando não há recursos ou suporte adequado para o tratamento ambulatorial, apresenta-se como valiosa indicação (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Na esfera dos desafios apresentam-se, de modo abrangente, os relativos ao próprio paciente – *e.g.*, temores, preconceitos, resistências, tanto pessoais como de familiares e pessoas próximas –, e os relativos à terapêutica, abarcando tanto aqueles relativos aos fármacos – *e.g.*, custos, efeitos colaterais – como ao relacionamento com a equipe de saúde – *e.g.*, acolhimento, transmissão de conhecimentos.

## FARMACOTERAPIA DA DEPRESSÃO

Atualmente a farmacoterapia, ancorada na hipótese monoaminérgica de depressão, se baseia no uso de fármacos que apresentam uma probabilidade de resposta em 67% dos casos (STAHL, 2014). Os antidepressivos, de ação monoaminérgica, indicados em compêndios, diretrizes e protocolos internacionais – destacando-se os ISRS –, possuem dificuldades na adesão ao seu uso e uma taxa de descontinuação considerável, influenciada por fatores como, *e.g.*, a latência para efeitos farmacológicos e a possibilidade da ocorrência de sintomas colaterais desagradáveis após o início (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; SADOCK; SADOCK; SUSSMAN, 2015; STAHL, 2014). Além disso, o risco de ocorrer recidivas está presente mesmo em indivíduos em remissão, e a probabilidade daquelas aumenta com a quantidade de tratamentos que se fizerem necessários para atingir a remissão; alcançando após quatro ensaios farmacoterápicos a taxa de 70% em seis meses (STAHL, 2014). Destacamos aqui os principais grupos de fármacos atualmente classificados como antidepressivos <sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> O registro de nomes comerciais de medicamentos, padronagens de apresentações, aspectos farmacocinéticos, dosagens, não são neste trabalho apresentados, não fazendo parte dos seus objetivos.

Mecanismo / grupo		Substâncias *
Tricíclicos e tetracíclicos	tricíclicos	amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina
	tetracíclicos	maprotilina
Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)		seleginina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina <sup>2*</sup> , moclobemida <sup>3*</sup>
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)		citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, vilazodona <sup>4*</sup> , vortioxetina
Inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina (ISRN)		reboxetina
Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)		desvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprano <sup>5*</sup> , venlafaxina
Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND)		bupropiona
Medicamentos de dupla ação serotoninérgica e noradrenérgica por antagonismo $\alpha_2$		mirtazapina
Medicamentos antagonistas (5-HT <sub>2A</sub> ) e inibidores da recaptação de serotonina		nefazodona, trazodona
Agonismo melatoninérgico (M <sub>1</sub> e M <sub>2</sub> ), e antagonismo serotoninérgico (5HT <sub>2C</sub> e 5HT <sub>2B</sub> )		agomelatina
Antagonistas de N-metil,D-aspartato - NMDA		escetamina
Esteróide neuroativo do GABA-A, modulador positivo do receptor GABA		brexanolona

Quadro 1: Exemplos de antidepressivos, conforme mecanismos de ação/grupos.

Fonte: elaborada pelo autor – Soares Neto, 2024.

\* em ordem alfabética nos grupos.

<sup>2\*</sup> inibidor irreversível MAO-A e MAO-B, disponível no Brasil.

<sup>3\*</sup> inibidor reversível MAO-A, disponível no Brasil.

<sup>4\*</sup> combina inibição da recaptação de serotonina com agonismo parcial (5-HT<sub>1A</sub>).

<sup>5\*</sup> não disponível no Brasil.

Referências: FDA, 2019; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Stahl, 2014.

No quadro 1 exemplificamos substâncias atualmente disponíveis como antidepressivos com base em seus principais mecanismos de ação atualmente conhecidos; com exceção para os ADTs que possuem vários mecanismos de ação (*e.g.*, inibição de transportador de noradrenalina, de serotonina, ação anti-histaminérgica, ação anticolinérgica) e que agrupamos em uma célula comum. Observa-se no tocante à nomenclatura dos agrupamentos que, exceto para os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos cujo nome do grupo se reporta à sua estrutura molecular, as denominações dos demais grupos expressam a base do seu mecanismo de ação. A não resposta ou resposta parcial ao tratamento monoterápico expõe as limitações atuais da farmacoterapia

antidepressiva, requerendo estratégias de potencialização.

A literatura apresenta registros de potencialização de antidepressivos, com outros fármacos, antidepressivos – em associações visando, *e.g.*, ampliação de ação em receptores e neurotransmissores – ou não, como, *e.g.*, o carbonato de lítio (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014). Ressalte-se que vários outros potencializadores ainda não possuem aprovação pelos órgãos reguladores para uso como antidepressivos (GOLDBERG, 2022). Stahl (2014) menciona como potencializadores em pacientes que não alcançam a remissão completa, o uso de alguns antipsicóticos atípicos, o L-metilfolato, os hormônios tireoideanos, fármacos estimulantes, a estimulação magnética transcraniana, a estimulação cerebral profunda e a eletroconvulsoterapia.

Muitas pesquisas têm sido empreendidas na procura de novos potenciais antidepressivos, como por exemplo, na busca por novos agentes glutamatérgicos, nos estudos investigando as potenciais ações antidepressivas existentes em compostos ativos de plantas (DOBREK; GLOWACKA, 2023; SUN; ZHAO; RONG, 2022), nas pesquisas com substâncias psicodélicas como a psilocibina e a ayahuasca, dentre outros (GONDA *et al.*, 2023; ROSENBLAT *et al.*, 2023). Um longo percurso de estudos ainda precisa ser enfrentado para a comprovação de possíveis efeitos terapêuticos, realizações de estudos de toxicidade, perfis de efeitos colaterais, segurança com potenciais desdobramentos tanto na terapêutica como na fisiopatologia do transtorno. Frente a isso, ainda existe a necessidade da busca de novas opções de moléculas que possam ser utilizadas ou mesmo candidatas a uso no tratamento da depressão. No entanto, para que possam chegar até esse uso, precisam ser inicialmente testadas em modelos mais simples, que demonstram esse possível uso. No próximo tópico, abordaremos os modelos animais que podem ser utilizados como triagem na busca de novos candidatos a fármacos antidepressivos.

## **MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO (ASPECTOS GERAIS DOS PRINCIPAIS MODELOS)**

Os distúrbios neuropsiquiátricos afetam tanto a cognição quanto o comportamento. Suas principais causas são respostas inadequadas do sistema nervoso central (PETKOVIĆ; CHAUDHURY, 2022). Estudos em animais nas últimas duas décadas levaram a grandes avanços na compreensão da patogênese dos transtornos depressivos e de humor. Entre estes, os modelos comportamentais de roedores provaram ser de maior valor informativo. Nesse tópico, abordaremos de forma geral os modelos levando em consideração principalmente o fundamento do método, levando em consideração que são modelos onde a condição é induzida artificialmente nos animais.

### **Estresse por exposição a corticosterona**

Como descrito anteriormente, a exposição a eventos estressantes da vida pode

levar a uma maior atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando em níveis elevados de cortisol (ou corticosterona em roedores) no sangue. Esse aumento do estresse é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (TDM) em pessoas vulneráveis. Apesar disso, os mecanismos exatos pelos quais o estresse está relacionado à depressão ainda não são totalmente compreendidos (LIN *et al.*, 2022). Por essa razão, muitos pesquisadores utilizam modelos animais de depressão induzidos por estresse, que buscam replicar comportamentos depressivos e ansiosos. Esses modelos são valiosos para explorar os mecanismos fisiopatológicos e neurobiológicos subjacentes à depressão, além de testar a eficácia de tratamentos antidepressivos (WANG *et al.*, 2017). Modelos animais de exposição repetida ao estresse simulam a suposta etiologia da depressão, e esse estresse pode ser produzido pela administração exógena de corticosterona.

A administração prolongada de corticosterona (CORT) é uma abordagem eficaz para criar modelos de depressão em roedores. A CORT é o principal hormônio do estresse em roedores; quando administrada oralmente ou por via parenteral em doses repetidas, induz comportamentos duradouros semelhantes à depressão, como anedonia, desespero comportamental e falta de motivação no autocuidado, bem como comportamentos semelhantes à ansiedade em roedores (DONKELAAR, 2014).

Além disso, a exposição crônica à CORT externa pode causar danos em áreas cerebrais específicas relacionadas ao estresse, como o hipocampo e o córtex pré-frontal (PFC), resultando em uma redução na neurogênese e na ramificação dendrítica. Os modelos de roedores com depressão induzida por CORT também mostram uma diminuição na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo (ZHAO *et al.*, 2008).

## **Estresse leve crônico imprevisível (CUMS)**

No modelo CUMS em roedores, que se destina a reproduzir várias síndromes depressivas observadas em pacientes com depressão, são observadas alterações como perda de peso corporal, diminuição da capacidade de resposta a estímulos recompensadores e autocuidado inadequado (DENG *et al.*, 2015). Esses sintomas são semelhantes aos encontrados em humanos com transtorno depressivo maior e são indicativos de um estado depressivo nos roedores. O CUMS é um modelo de grande importância para estudar a fisiopatologia da depressão e avaliar a eficácia de tratamentos potenciais de produtos naturais derivados de plantas.

O estresse crônico leve e imprevisível é amplamente estudado na pesquisa de transtornos de humor, com o objetivo de modelar a imprevisibilidade e a diversidade de estressores que podem levar ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) em humanos. Esse paradigma, conhecido como CUMS, requer exposição diária a estressores físicos



leves, de forma aleatória, por um período de 1 a 7 semanas, para induzir um fenótipo depressivo confiável (ITALIA *et al.*, 2020). A ideia por trás desse modelo é que a falta de controle e a imprevisibilidade do estressor são importantes para desencadear mudanças comportamentais e fisiológicas associadas à depressão.

Embora inicialmente tenha sido desenvolvido para ratos não consanguíneos, o paradigma tem sido adaptado e validado também para uso em camundongos. A seleção dos estressores deve levar em consideração as diferenças entre as espécies utilizadas nos estudos (POLLAK; REY; MONJE, 2010). Dependendo da duração do paradigma e da intensidade e natureza dos estressores utilizados, o CUMS induzirá anedonia de preferência por sacarose, redução da auto-limpeza e imobilidade em FST e TST (principais observações comportamentais).

### **Desespero comportamental, fadiga e desamparo**

Outros sintomas comuns do TDM são desespero comportamental e desamparo. Esses testes têm como objetivo avaliar o instinto do animal de preservar sua vida e seu bem-estar. Eles colocam o animal em situações aversivas nas quais é necessário demonstrar um comportamento de autopreservação. O desespero comportamental em animais é frequentemente associado a dois testes comumente usados na pesquisa de depressão: o teste de natação forçada (FST) e o teste de suspensão pela cauda (TST) (SLATTERY; CRYAN, 2012).

O teste de natação forçada (FST) é um método amplamente utilizado para avaliar o comportamento de desespero em animais, que é associado à depressão. O FST foi desenvolvido inicialmente para prever os efeitos de novos antidepressivos (BISELLI *et al.*, 2021). Foi desenvolvido para modelar o comportamento de um animal forçado a nadar sem possibilidade de escape, levando-o a um estado de imobilidade considerado um “estado de desespero”. Durante o teste, os animais são colocados em um cilindro de água do qual não conseguem sair e são monitorados quanto ao tempo que passam imóveis, flutuando na água sem tentar escapar. Uma das vantagens do FST é seu baixo custo e tempo de realização.

O teste de suspensão pela cauda (TST) é semelhante ao teste de natação forçada (FST) e é usado para avaliar o comportamento de desespero em animais, considerado um sintoma de depressão. Durante o TST, o rato é suspenso pela cauda e inicialmente tenta escapar da situação estressante, mas eventualmente fica imóvel (STERU *et al.*, 1985). Os principais parâmetros medidos são o tempo de imobilidade e a latência até a imobilidade. Assim como no FST, períodos mais longos de imobilidade são considerados sintomas de depressão, que podem ser atenuados com a administração de antidepressivos. Uma das vantagens do TST é que ele pode ser repetido várias vezes sem os efeitos confusos do teste-reteste e é mais facilmente implementado do que o FST. Ambos os testes têm sido

amplamente utilizados na pesquisa de antidepressivos, mas apresentam limitações em sua sensibilidade a diferentes classes de medicamentos, variação entre cepas de animais e sensibilidade a fatores ambientais.

## **Anedonia**

A anedonia – perda de interesse em iniciar e participar de atividades que antes eram agradáveis ou um déficit na capacidade de sentir prazer -, ou diminuição acentuada do interesse ou prazer, também é um traço característico da depressão, e testes que avaliam esse comportamento são importantes para estudar a etiologia da depressão (NESTLER; HYMAN, 2010). A anedonia é um quadro de diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (American Psychiatric Association [APA], 2022).

O teste de preferência de sacarose (SPT) é amplamente usado para estabelecer anedonia em roedores (LIU *et al.*, 2018). Consiste em oferecer ao animal a escolha entre água e uma solução de sacarose, com a preferência pela sacarose indicando um comportamento normal, a concentração da solução varia entre 0,25 e 2%. A anedonia é frequentemente definida como uma preferência pela sacarose inferior a 60%. O SPT é válido, reproduzindo um sintoma-chave da depressão. Responde ao estresse crônico e pode ser revertido por antidepressivos como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e antidepressivo tricíclico (TCA). Apesar disso, raramente é usado como triagem antidepressiva.

A anedonia em roedores também pode ser medida através de comportamentos sexuais. O estresse crônico tende a reduzir os comportamentos sexuais em roedores machos. Alguns antidepressivos podem diminuir ainda mais o desempenho sexual, refletindo experiências de pacientes humanos sob tratamento antidepressivo crônico. No entanto, usar o impulso sexual como indicador de anedonia não é comum devido à influência da receptividade das fêmeas durante o teste (PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, 2019). Para contornar essa questão, as fêmeas podem ser submetidas a cirurgia para remoção dos ovários e tratamento hormonal antes dos testes.

A anedonia é um fenômeno complexo que pode envolver diferentes aspectos da resposta hedônica e da motivação para obter recompensas. Estudos futuros podem investigar se diferentes modelos de estresse afetam esses aspectos de forma igual ou diferente, utilizando diferentes testes.

## **Mudanças psicomotoras**

As mudanças psicomotoras são comuns em pessoas com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e podem incluir agitação ou retardo psicomotor (ALCANTARA; PARISE; BOLAÑOS-GUZMÁN, 2017). O retardo psicomotor se caracteriza não apenas por uma

redução geral na atividade física, mas também pela dificuldade em realizar tarefas simples ou responder de forma adequada às necessidades básicas do corpo. Em estudos com roedores, essas mudanças são frequentemente avaliadas usando testes de ansiedade padrão, como o teste de campo aberto, o labirinto em cruz elevado e a caixa claro-escuro. No entanto, esses testes podem ser influenciados pelos níveis de ansiedade dos animais, o que torna difícil interpretar os resultados apenas como indicativos de mudanças psicomotoras. Alternativas melhores incluem monitorar a atividade dos animais em suas gaiolas usando sensores infravermelhos passivos ou observar sua interação em um teste de interação social sob luzes vermelhas fracas (UNAL; CANBEYLI, 2019).

Embora o movimento das rodas também tenha sido usado para medir a atividade locomotora, estudos recentes sugerem que isso pode alterar os comportamentos depressivos e ansiosos dos roedores (MUL et al., 2018). Também foi sugerido que a imobilidade do FST pode ser usada para modelar o retardo psicomotor. A avaliação precisa dessas alterações em modelos animais de depressão é desafiadora devido à influência dos níveis de ansiedade nos resultados dos testes comportamentais padrão. Alternativas como o monitoramento da atividade em gaiolas domésticas ou a observação da interação social em condições específicas podem oferecer uma avaliação mais precisa.

## **ALGUMAS PLANTAS QUE DEMONSTRARAM EFEITO ANTIDEPRESSIVOS**

As plantas medicinais, seus extratos e outras preparações apresentam enorme potencial no tratamento de diversas doenças e entre os transtornos mentais, depressão e ansiedade. No caso da depressão, centenas de plantas têm sido tradicionalmente utilizadas na medicina popular há gerações (MORAGREGA; RÍOS, 2021). São também amplamente utilizadas no Brasil, visto que nosso país possui alguns facilitadores, como a grande diversidade ambiental e o baixo custo associado à terapêutica (OLIVEIRA; BARRETO; NETO, 2018). Tendo uma grande diversidade de plantas em nosso país e, muitas delas, ao serem estudadas, apresentam elevado teor nutricional, presença de antioxidante, entre outras propriedades, podendo ter um potencial farmacológico significativo e, conseqüentemente, gerando aplicações em diversas áreas como saúde, cosmética, culinária (CASTRO; FIGUEIREDO, 2019). Portanto, destaca-se que as pesquisas com plantas medicinais são crescentes pela capacidade dessas espécies de produzir moléculas com atividade terapêutica, empregadas para diversos fins terapêuticos, em que muitas atividades biológicas conferidas às plantas foram demonstradas, dentre elas a ação no sistema nervoso central (ALMEIDA *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, a investigação e desenvolvimento de espécies vegetais com possível aplicação na área da psicofarmacologia têm crescido de forma significativa, devido, sobretudo, aos efeitos adversos ocasionados pelos fármacos convencionais e também à necessidade urgente de terapias medicamentosas com maior eficácia. Apesar da terapia

com fitoterápicos não ser totalmente livre de efeitos adversos, estas normalmente são procuradas como complemento ou alternativa às terapêuticas convencionais (DIAS, 2019). Diversas espécies vegetais possuem propriedades terapêuticas, e, assim, o uso de plantas medicinais representa um fator essencial para a manutenção das condições de saúde das pessoas acometidas por doenças mentais (BORTOLUZZIE; SCHMITT, 2020). E a utilização das plantas medicinais em casos de ansiedade e depressão vem aumentando em diversas partes do mundo, visto que apresentam eficácia e menos risco de efeitos nocivos que os medicamentos convencionais (CARVALHO; LEITE; COSTA, 2021). Portanto, algumas espécies vegetais podem servir como uma fonte rica para o desenvolvimento de novas terapias antidepressivas e aqui serão abordadas de forma objetiva. Entre elas temos:

A erva de São João (*Hypericum perforatum*) é uma planta da família *Hypericaceae* nativa da Europa, Norte da África e Ásia (ZIRAK *et al.*, 2018). As flores amarelas e brilhantes desabrocham no meio do verão, próximo ao dia de São João Batista, em junho, o que pode ter dado à planta o seu nome (GALEOTTI, 2017). É um dos poucos antidepressivos naturais, sendo considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos em relação ao tratamento da depressão. O extrato *H. perforatum* é utilizado no tratamento de depressão leve a moderada, com perfil de tolerabilidade superior aos antidepressivos sintéticos. Através da análise de preparações farmacêuticas contendo *H. perforatum* observa-se a presença de diversos constituintes, tais como a hiperforina, hipericina, eriodictiol e diferentes flavonoides, e que sua eficácia se baseia não apenas em um de seus metabólitos, mas sim no conjunto deles (BERREZA, 2019). A inibição dos MAOs pode ser um mecanismo potencial responsável pela ação antidepressiva da erva de São João. A inibição dessas enzimas pode influenciar no comportamento e no estado de humor dos indivíduos, modulando as concentrações de monoaminas como a serotonina (5-HT), a norepinefrina (NA) e a dopamina (DA) no cérebro e nos tecidos periféricos (ZIRAK *et al.*, 2018).

Diversos estudos demonstraram que os constituintes dessa espécie demonstraram importantes efeitos em modelos animais diversos. Entre os modelos observados, podemos mencionar o modelo em depressão pós parto, estresse crônico imprevisível e no modelo inflamatório induzido por LPS. Os estudos mostraram que os constituintes apresentam efeitos antioxidantes e antiinflamatórios, regulando ainda os níveis de BDNF e homeostase do zinco (SUN; ZHAO; RONG, 2022).

Uma outra espécie que apresenta efeito antidepressivo em diversos estudos é *Lavandula angustifolia* Mill. As plantas do gênero *Lavandula* sp., são nativas nas Ilhas Canárias, oeste e norte da África, sul da Europa, no Mediterrâneo, Arábia e Índia. Como uso comercial, na verdade, destacam-se as espécies *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia* e o híbrido das duas espécies, o Lavandin (VASCONCELOS, 2022). São espécies arbustivas, herbáceas, aromáticas e seu uso é relatado em formas de chás, tinturas e principalmente o óleo essencial para o tratamento de insônia, irritabilidade, ansiedade e também possuindo

atividades terapêuticas como anti-inflamatória, antidepressiva, ansiolítica. (ADAMUCHIO; DESCHAMPS; MACHADO, 2017). As partes da planta utilizadas para a produção do óleo essencial são as flores e o caule e essa preparação apresenta mais de 160 substâncias, com uma alta concentração de linalol e acetato de linalila. O linalol é considerado o composto de principal efeito ansiolítico (ALVES, 2018). Suas contra-indicações são o uso por gestantes, lactantes, pessoas com hipersensibilidade aos componentes ativos da planta, menores de 12 anos de idade, por falta de dados substanciais sobre sua segurança nesses casos (ANVISA-RDC, 2014).

Estudos em animais demonstraram que o óleo essencial dessa espécie apresentou efeito antidepressivo em modelos animais de depressão induzida pela administração de corticosterona após 14 dias. o provável mecanismo inclui o aumento nos níveis de BDNF e de modulação da via hormonal da ocitocina (SUN; ZHAO; RONG, 2022).

Outra espécie também estudada é a ***Centella asiatica (L.) Urban***, também conhecida como Brahmi ou Mandookaparni na medicina ayurvédica. É uma planta da família *Apiaceae* que cresce em locais sombreados, pantanosos e úmidos, como arrozais e margens de rios. É uma planta rasteira perene, de caule glabro, que atinge cerca de 15 cm de altura. Suas folhas são reniformes, medindo de 1,5 a 5 cm de largura e de 2 a 6 cm de comprimento. É conhecida pelos seus efeitos neurotônicos por melhorar a capacidade cognitiva entre outras propriedades (SUN; ZHAO; RONG, 2022). Possui diversos triterpenos que demonstraram efeitos em diferentes modelos animais, principalmente no modelo de estresse crônico imprevisível. Os mecanismos envolvidos incluem provavelmente o aumento dos níveis de monoaminas como noradrenalina, serotonina e dopamina. Além disso, modulação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal também foi verificada (JAGADEESAN *et al.*, 2019).

Outra espécie importante e que tem demonstrado efeito antidepressivo é o ***Panax ginseng C.A Mey.*** A espécie tem como constituinte ativo os Ginsenoside Rg1 e Ginsenoside Rb1. O Ginsenoside Rg1 demonstrou ter um papel protetor em doenças neurológicas como isquemia cerebral, Alzheimer, Parkinson e depressão. Essa substância demonstrou que diminui comportamentos depressivos induzidos pelo estresse, além de reverter o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Além disso, demonstrou aumentar os níveis de BDNF e promover a neurogênese, podendo ser associado a regulação da plasticidade neuronal e melhora a função mitocondrial (Li *et al.*, 2022; SUN; ZHAO; RONG, 2022; JIANG *et al.*, 2021).

A curcuma ou ***Curcuma longa***, mais conhecida como açafrão, apresenta diversos constituintes químicos sendo a curcumina o mais conhecido e estudado entre eles. Curcumina é um componente com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, imunomoduladoras e neuroprotetoras. Estudos mostram que a curcumina pode atravessar a barreira hematoencefálica e ter efeitos antidepressivos. A administração crônica de curcumina em camundongos demonstrou propriedades antidepressivas significativas, além de propriedades antioxidantes. A ativação do Nrf2, um mecanismo relacionado ao estresse

oxidativo, parece desempenhar um papel importante nos efeitos observados da curcumina nesses modelos. Além disso, a curcumina demonstrou efeitos neuromoduladores na plasticidade sináptica e neuronal (LIAO *et al.*, 2020).

Várias outras espécies ainda poderiam ser citadas mas a extensão do tema foge ao objetivo deste capítulo principalmente o artigo de Sun, Zhao e Rong (2022). Outras referências podem também ser consultadas ao fim deste capítulo.

## REFERÊNCIAS

ADAMUCHIO, L. G. I.; DESCHAMPS.; MACHADO, C. Aspectos gerais sobre a cultura da Lavanda (*Lavandula spp.*). Rev. Bras. Pl. Med. p. 477–484. 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de maio de 2014.

ALCANTARA, L. F.; PARISE, E. M.; BOLAÑOS-GUZMÁN, C. A. Animal models of mood disorders. [s.l.] Oxford University Press, 2017.

ALMEIDA, A. A. C.; CARVALHO, R. B. F. D.; COELHO, M. L.; FREITAS, R. M. D. Utilização de plantas medicinais para o tratamento da depressão: Uma prospecção tecnológica. Revista GEINTEC - Gestão, Inovação e Tecnologias, 3(2), 157-166. 2013.

ALMEIDA, D.; MOTA, S. C. B.; HONÓRIO JÚNIOR, J. E. R. A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. Scire Salutis, v. 11, n. 1, p. 84-97, 2021. ISSN 2236-9600. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2021.001.0010>.

ALVES, B. Óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) no tratamento da ansiedade. Monografia de TCC. UFSJ. 2018.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5th ed. Text revision. Washington-DC: American Psychiatric Association, 2022.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al. Revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli et al. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BEZERRA, A. L. D. Uso da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão. 2019. 37f., Dissertação (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité. 2019.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. Role os oxidative stress in depression. Drug Discovery Today, [England], v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020. ISSN 1878-5832. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>. Acesso em: mar. 2024.

BISELLI, T. et al. Optogenetic and chemogenetic insights into the neurocircuitry of depression-like behaviour: A systematic review. The European journal of neuroscience, v. 53, n. 1, p. 9–38, 2021.

- BORTOLUZZI, M. M.; SCHMITT, V.; MAZUR, C. E. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, 9(1), p. e02911504-e02911504. 2020.
- CARVALHO, L. G.; Leite, S. C.; Costa, D. A. F. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. *Revista de Casos e Consultoria*, 12(1), e25178-e25178. 2021.
- CASTRO, Marta Rocha; FIGUEIREDO, Fábio Fonseca. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no sus. *Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, [S.L.], v. 15, n. 31, p. 56-70, 5 jul. 2019. EDUFU - Editora da Universidade Federal de Uberlândia. <http://dx.doi.org/10.14393/hygeia153146605>.
- CORNETT, E. M. et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacology Bulletin*, [United States], v. 51, n. 2, p. 115-130, 2021. ISSN 2472-2448. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146562/>. Acesso em mar. 2024.
- CORRADI, M. de A.; LISBOA, A. B.; FRÁGUAS JUNIOR, R. Inflammatory markers as predictive factors for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressant effect. *Revista de Medicina*, São Paulo, v. 96, n. 2, p. 103-115, 2017. ISSN 1679-9836. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v96i2p103-115. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/116535>. Acesso em: 26 jan. 2024.
- CORREIA, A. S.; CARDOSO, A.; VALE, N. BDNF unveiled: exploring its role in major depression disorder serotonergic imbalance and associated stress conditions. *Pharmaceutics*, [Switzerland], v. 15, n. 8, artigo 2081, 2023a. ISSN 1999-4923. DOI:10.3390/pharmaceutics15082081. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37631295/>. Acesso em mar. 2024.
- CORREIA, A. S.; CARDOSO, A.; VALE, N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants*, Switzerland, v. 12, n. 2, artigo 470, 2023b. ISSN 2076-3921. DOI:10.3390/antiox12020470. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830028/>. Acesso em mar. 2024.
- CORREIA, A. S.; FRAGA, S.; TEIXEIRA, J. P.; VALE, N. Cell model of depression: reduction of cell stress with mirtazapine. *International Journal of Molecular Sciences*, [Switzerland], v. 23, n. 9, artigo 4942, 2022. ISSN: 1422-0067. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4942>. Acesso em: mar. 2024.
- COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, London-England, v. 398, n. 10312, p. 1700-1712, 2021. ISSN 1474-547X. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634250/>. Acesso em: fev. 2024.
- DA SILVA NOBREGA, J. C.; BATISTA, A.V.A.; BELCHIOR, V.C.S.; LACERDA, W.A.; BELCHIOR, S.M.S. Plantas medicinais no tratamento de ansiedade e depressão: Uma revisão. *Research, Society and Development*, v.11, n.1,p.e5511124024-e5511124024. 2022.
- DENG, X.-Y. et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. *Behavioural brain research*, v. 291, p. 12–19, 2015.
- DIAS, A. R. O. Fitoterapia do Sistema Nervoso Central: O uso do *Crocus sativus* L. no tratamento da depressão. 2019. 93f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, jul. 2019.

DIONISIE, V. et al. Escitalopram targets oxidative stress, caspase-3, BDNF and MeCP2 in the hippocampus and frontal cortex of a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress. *International Journal of Molecular Sciences*, [Switzerland], v. 22, n. 14, artigo 7483, 2021. ISSN: 1422-0067. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7483>. Acesso em: mar. 2024.

DOBREK, L.; GLOWACKA, K. Depression and Its phytopharmacotherapy: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, [Switzerland], v. 24, n. 5, 4772, 2023. ISSN 1422-0067. DOI:10.3390/ijms24054772. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902200/>. Acesso em mar. 2024.

DONG, X. et al. “*Saccharina japonica*” ethanol extract meliorates depression/anxiety-like behavior by inhibiting inflammation, oxidative stress, and apoptosis in dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis mice. *Frontiers in Nutrition*, [Switzerland], v. 8, artigo 784532, 2021. ISSN 2296-861X. DOI:10.3389/fnut.2021.784532. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.784532/full>. Acesso em: mar. 2024.

DONKELAAR, E. A exposição prolongada à corticosterona diminui a sensibilidade à insulina e induz comportamento depressivo no camundongo C57BL/6NCrI. *PLoS ONE*, 2014.

FAVA, M.; KENDLER, K. S. Major depressive disorder. *Neuron*, [United States], v. 28, n. 2 p. 335-341, 2000. ISSN1097-4199. DOI:10.1016/s0896-6273(00)00112-4. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(00\)00112-4?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627300001124%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(00)00112-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627300001124%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em fev. 2024.

FDA - U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Depression medicines. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/depression-medicines>. Acesso em jan. 2024.

FOGAÇA, M. V.; DUMAN, R. S. Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions. *Frontiers in cellular neuroscience*, [Switzerland], v. 13, a. 87, 2019. ISSN 1662-5102. DOI:10.3389/fncel.2019.00087. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422907/>. Acesso em: fev. 2024.

GALEOTTI, Nicoletta. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: a therapeutic perspective for pain conditions. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 200, p. 136-146, mar. 2017.

GAO, S. et al. Tetrandrine exerts antidepressantlike effects in animal models: role of brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res*, v. 238, p. 79–85, 2013.

GOLDBERG, J. F. *Psicofarmacologia prática*. Tradução: Carlos Henrique Cosendey. Revisão técnica: Eduardo Ponte de Sena. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. ISBN 978-85-2773-891-0.

GONDA, X.; DOME. P.; NEILL. J. C.; TARAZI, F. I. Novel antidepressant drugs: beyond monoamine targets. *CNS Spectrums*, [United States], v. 28, n. 1, p. 6-15, 2023. ISSN 1092-8529. DOI:10.1017/S1092852921000791. Acesso em: mar. 2024.

Haidar, M. A. et al. Neurological and neuropsychological changes associated with SARS-CoV-2 infection: new observations, new mechanisms. *The Neuroscientist*, v 28, n. 6, p. 552-571, 2022. ISSN 1089-4098. DOI:10.1177/1073858420984106. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858420984106>. Acesso em fev. 2024.

HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. Tradução de Alcides Júnior et al. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. ISBN 978-85-352-4980-4.



- HITA, M. G. Identidade feminina e nervoso: crises e trajetórias. In: ALVES, P. C; RABELO, M. C. (Org). Antropologia da saúde: traçando identidade e explorando fronteiras. Rio de Janeiro: Relume-Dumara, 1998. p. 179-211.
- ITALIA, M. et al. Rationale, relevance, and limits of stress-induced psychopathology in rodents as models for psychiatry research: An introductory overview. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, p. 7455, 2020.
- JIANG N, HUANG H, ZHANG Y, LV J, WANG Q, HE Q, LIU X. Ginsenoside Rb1 produz efeitos semelhantes a antidepressivos em um modelo de estresse de derrota social crônica da depressão através da via de sinalização BDNF-TRKB. *Farmacol frontal*. 29 set 2021;12:680903. DOI: 10.3389/fphar.2021.680903. PMID: 34658847; PMCID: PMC8511306.
- JOMOVA, K.; RAPTOVA, R.; ALOMAR, S. Y.; ALWASEL, S. H.; NEPOVIMOVA, E.; KUCA, K; VALKO, M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, [Germany], v. 97, n. 10, p. 2499-2574, 2023. ISSN 0340-5761. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597078/>. Acesso em: mar, 2024.
- JONAS, J. M.; COHON, M. S. A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: a review of the literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, [United States], v. 54, p. 25-45, 1993. ISSN 1555-2101.
- JAGADEESAN, S., MUSA CHIROMA, S., BAHARULDIN, M. T. H., TAIB, C. N. M., AMOM, Z., ADENAN, M. I., & MOKLAS, M. A. M. (2019). Centella asiatica previne alterações comportamentais crônicas imprevisíveis e leves induzidas por estresse em ratos. *Pesquisa e Terapia Biomédica*, 6(6), 3233-3243. Disponível em: <https://doi.org/10.15419/BMRAT.v6i6.550>
- KIMBERLY, M. A.; NEWHOUSE, P. A. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annual Review of Clinical Psychology*, [United States], v. 15, p 399-423, 2019. ISSN 1548-5951. DOI:10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786242/>. Acesso em mar. 2024.
- KRAMER, P. D. Ouvindo o Prozac: uma abordagem profunda e esclarecedora da “pílula da felicidade”. Tradução: Geni Hirata. 2.ed. Rio de Janeiro: Record, 1995. ISBN 85-01-04193-9.
- KRAVITZ, H. M.; FAWCETT J.; NEWMAN, A. J. Alprazolam and depression: a review of risks and benefits. *The Journal of Clinical Psychiatry*, [United States], v. 54, p. 78-84, 1993. ISSN 1555-2101.
- LIAO D, LV C, CAO L, YAO D, WU Y, LONG M, et al. Curcumin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors via restoring changes in oxidative stress and the activation of Nrf2 signaling pathway in rats. *Oxid Med Cell Longev*. (2020) 2020:9268083. doi: 10.1155/2020/9268083
- LIN, L. et al. Effects of corticosterone on BDNF expression and mood behaviours in mice. *Physiology & behavior*, v. 247, n. 113721, p. 113721, 2022.
- LIU, M.-Y. et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature protocols*, v. 13, n. 7, p. 1686–1698, 2018.
- LI, J., GAO, W., ZHAO, Z. et al. O ginsenosídeo Rg1 reduziu a ativação microglial e a disfunção mitocondrial para aliviar o comportamento semelhante à depressão através do eixo GAS5/EZH2/SOCS3/NRF2. *Mol Neurobiol* 59, 2855-2873 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02740-7>

LOPES, L. S.; SILVA, R. O.; LIMA, G. de S.; COSTA, A. C de A.; BARROS, D. F.; SILVA-NÉTO, R. P. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Acta Neurologica Belgica*, [S.l.], v. 121, n. 5, p. 1117-1122, 2021. ISSN 2240-2993. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01748-5>. Acesso em: mar. 2022.

LÜSCHER, B. MÖHLER, H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Research*, [England], v. 8, F1000 Faculty Rev-751, 2019. ISSN 2046-1402. DOI: 10.12688/f1000research.18758.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275559/>. Acesso em: jan. 2024.

LUSCHER, B.; SHEN, Q.; SAHIR, N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, [England], v. 16, n. 4, p. 383-406, 2011. ISSN 1476-5578. DOI: 10.1038/mp.2010.120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412149/>. Acesso em: jan. 2024.

MALETIC, V.; RAISON, C. L. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, [Singapore], v. 14, n. 14, p. 5291-5338, 2009. ISSN 2768-6698. DOI: 10.2741/3598. Disponível em: <https://www.impress.com/journal/FBL/14/14/10.2741/3598>. Acesso em: set. 2022.

MMICHEL, T. M.; PÜLSCHEN, D.; THOME, J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Current pharmaceutical design*, [United Arab Emirates], v. 18, n. 36, p. 5890-5899, 2012. ISSN: 1873-4286. DOI: 10.2174/138161212803523554. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/46512>. Acesso em: jan. 2024.

MORAGREGA, Inés; RÍOS, José Luis. Medicinal Plants in the Treatment of Depression: evidence from preclinical studies. *Planta Medica*, [S.L.], v. 87, n. 09, p. 656-685, 12 jan. 2021.

MUL, J. D. et al. Voluntary wheel running promotes resilience to chronic social defeat stress in mice: a role for nucleus accumbens C- FosB. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 9, p. 1934-1942, 2018.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of depression. *Neuron*, [United States], v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002. ISSN 1097-4199. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931738/>. Acesso em: set. 2022.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 1161-1169, 2010.

NGUYEN, T-D et al. Genetic heterogeneity and subtypes of major depression. *Molecular Psychiatry*, [England], v. 27, n. 3, p. 1667-1675, 2022. ISSN 1476-5578. DOI:10.1038/s41380-021-01413-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106834/>. Acesso em: fev. 2024.

OLIVEIRA, A. C. D.; Barreto, T. O. S.; Neto, J. F. A. Interação de plantas medicinais com anti-hipertensivos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(5), 368-393. 2018.

OLIVEIRA, N. G. de; TEIXEIRA, I. T.; THEODORO, H.; BRANCO, C. S. Dietary total antioxidant capacity as a preventive factor against depression in climacteric women. *Dementia & Neuropsychologia*, [São Paulo], v. 13, n. 3, p. 305-311, 2019. ISSN 1980-5764. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-030007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753913/>. Acesso em: mar. 2024.

PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, [Netherlands], v. 19, n. 6, p. 493-9, 2005. ISSN 1090-2139. DOI:10.1016/j.bbi.2005.03.015. Acesso em: fev. 2024.

- PETKOVIĆ, A.; CHAUDHURY, D. Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. *Frontiers in behavioral neuroscience*, v. 16, 2022.
- PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria)*, v. 126, n. 11, p. 1383–1408, 2019.
- POLLAK, D. D.; REY, C. E.; MONJE, F. J. Rodent models in depression research: Classical strategies and new directions. *Annals of medicine*, v. 42, n. 4, p. 252–264, 2010.
- POWELL, J. G.; GARLAND, S.; PRESTON, K.; PISZCZATOSKI, C. Brexanolone (Zulresso): finally, an FDA-approved treatment for postpartum depression. *The Annals of Pharmacotherapy*, [United States], v. 54, n. 2, p. 157-163, 2020. ISSN 1542-6270. DOI:10.1177/1060028019873320. Acesso em: mar. 2024.
- RAISON, C. L.; CAPURON, L. C.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, [England], v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006. ISSN 1471-4981. DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006. Acesso em dez. 2023.
- ROSENBLAT, J. D. et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force report: serotonergic psychedelic treatments for major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, [United States], v. 68, n. 1, p. 5-21, 2023. ISSN 1497-0015. DOI:10.1177/0706743722111371. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975555/>. Acesso em: mar. 2024.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Tradução: Marcelo de Abreu Almeida et al. Revisão técnica: Gustavo Schestatsky et al. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN 978-85-8271-379-2.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSMAN, N. *Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock*. Tradução: Maria Regina Lucena Borges-Osório. Revisão técnica: Carolina Benedetto Gallois. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. ISBN 978-85-8271-115-6.
- SAPOLSKY, R. M. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *The Journal of Neuroscience*, [United States], v. 6, n. 8, p. 2240-2244, 1986. ISSN 1529-2401. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/6/8/2240.long>. Acesso em out 2023.
- SILVA, R. *O USO DA Valeriana officinalis como alternativa no tratamento dos transtornos da ansiedade: uma revisão*. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande. 2021.
- SLATTERY, D. A.; CRYAN, J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature protocols*, v. 7, n. 6, p. 1009–1014, 2012.
- SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, [United States], v. 140, n. 3, p. 774-815, 2014. ISSN 1939-1455. DOI:10.1037/a0035302. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006295/>. Acesso em fev. 2024.
- STAHL, S. M. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. Tradução: Patricia Lydie Voeux. Revisão técnica: Irismar Reis de Oliveira. 4. ed., [Reimpr.], Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2014.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: depressão e transtornos bipolares. Ilustrações: Nancy Muntner. Supervisão da edição brasileira: Irismar Reis de Oliveira e Pedro Antônio do Prado Lima. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2003. ISBN 978-85-277-1358-0.

STERU, L. et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, v. 85, n. 3, p. 367–370, 1985.

SUN, Y.; ZHAO, J.; RONG, J. Dissecting the molecular mechanisms underlying the antidepressant activities of herbal medicines through the comprehensive review of the recent literatures. *Frontiers in Psychiatry*, [Switzerland], v. 13:1054726, 2022. ISSN 1664-0640. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1054726. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1054726/full>. Acesso em: jan. 2024.

TEEGARDEN, S. Behavioral phenotyping in rats and mice. *Materials and methods*, v. 2, 2012.

UNAL, G.; CANBEYLI, R. Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural brain research*, v. 372, n. 112047, p. 112047, 2019.

VAN MARWIJK, H.; ALLICK, G.; WEGMAN, F.; RIPHAGEN II. Alprazolam for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, Art. No.: CD007139, 2012. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007139.pub2/full>. Acesso em: fev. 2024.

WANG, Q. et al. The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 77, p. 99–109, 2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: transforming mental health for all. 2022. Disponível em: ZHAO, Y. et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *European journal of pharmacology*, v. 581, n. 1–2, p. 113–120, 2008.

ZIRAK, Nahid; SHAFIEE, Mojtaba; SOLTANI, Ghasem; MIRZAEI, Mohammad; SAHEBKAR, Amirhossein. Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: current evidence and potential mechanisms of action. *Journal Of Cellular Physiology*, [S.L.], v. 234, n. 6, p. 8496-8508, 21 nov. 2018.

# PRODUTOS NATURAIS: SESQUITERPENOS COMO ANTICONVULSIVANTES

---

*Data de submissão:*

*Data de aceite: 01/10/2024*

**George Layson da Silva Oliveira**

Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia de Mato Grosso

**Ana Paula dos Santos Correia Lima da  
Silva**

Universidade Federal do Piauí, UFPI,  
Teresina, Piauí.

**Luciano da Silva Lopes**

Universidade Federal do Piauí, UFPI,  
Teresina, Piauí.

sincrônica no cérebro. Para a definição de epilepsia ficou estabelecida como sendo uma condição crônica caracterizada por uma propensão duradoura a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Conforme esse conceito, a epilepsia requer o aparecimento no cérebro de pelo menos uma crise epilética desde que seja verificada uma condição que predisponha o cérebro a gerar crises epiléticas como uma anormalidade eletroencefalográfica ou uma lesão cerebral às quais a ocorrência das crises epiléticas possa ser atribuída (Fisher *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2017a; Fisher *et al.*, 2017b). As definições de epilepsia sofreram várias alterações ao longo dos anos e podem ser modificadas novamente uma vez que o conhecimento sobre a epilepsia está sendo atualizado constantemente (Berg *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2017; Fisher, 2017a).

Como mencionado anteriormente, uma crise epilética é uma mudança comportamental transitória que pode ser um sinal ou sintoma subjetivo (perda da

## EPILEPSIA

Para evitar uma confusão na definição de crises epiléticas e epilepsia, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE, *International League Against Epilepsy*) publica relatórios que definem e classificam crises epiléticas e epilepsia. Em 2017, a ILAE apresentou uma classificação operacional revisada dos tipos de crises epiléticas em que ficou estabelecido como uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundárias em razão da atividade neuronal anormal excessiva ou

consciência, enrijecimento). O início da crise epiléptica pode ser focal (quando a atividade neuronal excessiva ocorre em uma ou mais regiões cerebrais localizadas ou hemisférios específicos), generalizado (quando a atividade neuronal excessiva começa com ampla distribuição em ambos os hemisférios) ou de início desconhecido (quando as informações clínicas e laboratoriais não permitem identificar como focal ou generalizado) (Falco-Walter; Scheffer; Fisher, 2018; Fisher *et al.*, 2017b; Scheffer *et al.*, 2017).

O início de uma crise epiléptica focal ou generalizado é determinado quando existe mais de 80% de confiança na acurácia sobre o modo de início baseado em resultados de neuroimagem, análise laboratorial e eletroencefalograma. Sendo assim, as crises epilépticas podem ser classificadas conforme a **Figura 1** que retrata a classificação básica e conforme a **Figura 2** que retrata a classificação expandida. Apesar da supressão de subcategorias da classificação expandida para formar a versão básica, as duas abrangem a mesma classificação.

O uso das classificações conforme **Figura 1** e/ou **Figura 2** depende do nível de detalhes desejado, sendo que a classificação expandida pode ser mais relevante para neurofisiologistas e pesquisadores, enquanto a versão básica pode ter uma maior utilidade para os médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde (Fisher *et al.*, 2017a; FISHER *et al.*, 2017b). Vale ressaltar que o diagnóstico do tipo de crise epiléptica conforme a **Figura 1** é usado para determinação dos tipos epilepsia, além do registro do eletroencefalograma (EEG) (Varnado; Price, 2020).

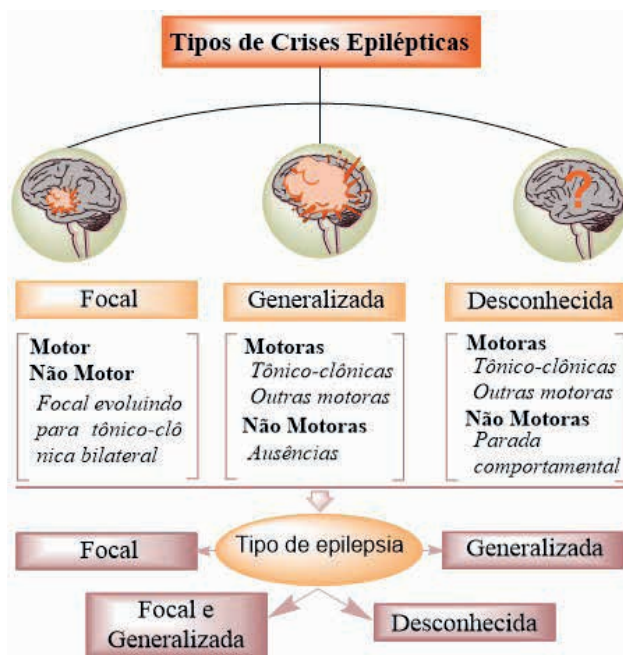


Figura 1: classificação básica das crises epilépticas conforme a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

Fonte: Autoria própria.

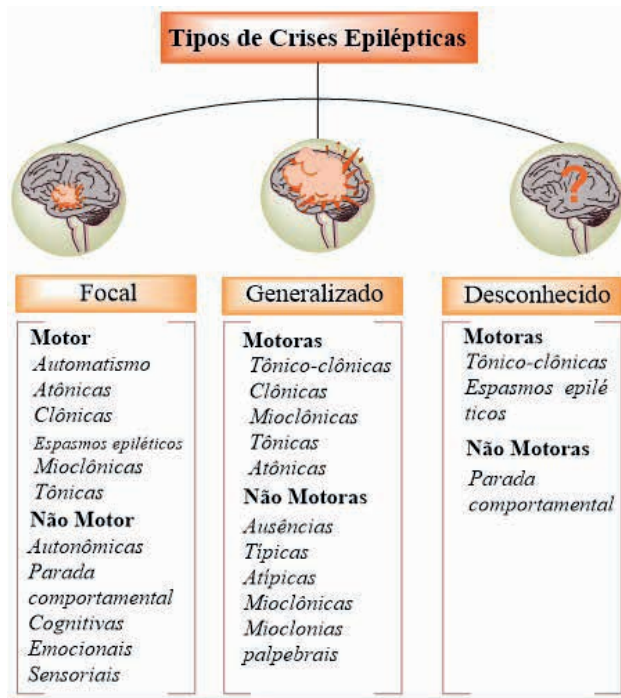


Figura 2: Classificação expandida das crises epiléticas conforme a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

Fonte: Autoria própria.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a epilepsia é uma patologia neurológica caracterizada pela predisposição a crises epiléticas recorrentes. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde, cerca de 50 milhões de indivíduos vivem com epilepsia, sendo que a taxa estimada de epilepsia ativa (crises epiléticas contínuas ou com necessidade de tratamento) em um determinado momento varia entre 4 e 10 por mil indivíduos. Isso resulta em um aumento do risco de mortalidade e consequências psicológicas e socioeconômicas que afetam a qualidade de vida. Alguns estudos em países de baixa e média renda sugerem que a proporção é muito maior, entre 7 e 14 por mil pessoas (Bruno *et al.*, 2013; Tekin *et al.*, 2022).

Adicionalmente, estima-se que 0,3% da população mundial são diagnosticadas com epilepsia por ano. Em países de alta renda, novos casos por ano são entre 30 e 50 por 100.000 pessoas na população geral. Em países de renda baixa e média, esse número pode ser até duas vezes maior (Johnson, 2018; IP *et al.*, 2018). Mesmo considerando que existe uma relação complexa e multifacetada entre as condições, vale ressaltar que a população acometida com epilepsia pode ser até oito vezes mais propensas ao desenvolvimento de condições como depressão, ansiedade, enxaqueca e doenças cardíacas em relação à população em geral, bem como mais chances de ter outros distúrbios neuropsiquiátricos,

distúrbios de dor e doenças autoimunes (Demarquay; Rheims, 2021; Kostev *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021). Adicionalmente, conforme dados clínicos/testes genéticos, é possível destacar que os fatores genéticos podem ser os principais contribuintes na causa da epilepsia em até 80% das pessoas acometidas com epilepsia.

Ainda que não seja possível especificar a causa da epilepsia em muitos pacientes, as crises epiléticas podem ser o resultado de qualquer lesão que altere a função cerebral. Essas lesões podem ser em razão de um acidente vascular cerebral ou traumatismo cranioencefálico, estrutural devido a mudanças irreversíveis em células cerebrais, doenças infecciosas como a neurocisticercose, doenças autoimunes devido a anticorpos contra antígenos neuronais e mutações genéticas (Bonzanni *et al.*, 2018; Gozubatik-Celik *et al.*, 2017; Reddy; Volkmer, 2017). Diferenças no tipo de epilepsia estão associadas com mutações genéticas e até o presente momento, mais de 500 genes foram identificados e relacionados com a epilepsia como genes envolvidos na sinalização GABAérgica, uma via biológica importante nessa doença neurológica (Kang, 2017; Orsini; Zara; Striano, 2018).

Ressalta-se que apesar, nas últimas duas décadas, houve um progresso considerável no desenvolvimento de drogas anticonvulsivantes (ASD) com base em diversos alvos moleculares, mais de um terço dos pacientes com epilepsia ainda apresentam algum tipo de resistência as drogas anticonvulsivantes, que é denominada epilepsia farmacorresistente. Conforme ilustrado na **Figura 3** e que será destacado no próximo tópico, as drogas anticonvulsivantes disponíveis atuam no controle das crises epiléticas reduzindo a excitabilidade neuronal ou aumentando as funções inibitórias no cérebro por meio do direcionamento de canais iônicos de membrana celular e transmissão sináptica inibitória ou excitatória (Green; Santos; Fontana, 2021; Idris *et al.*, 2021).



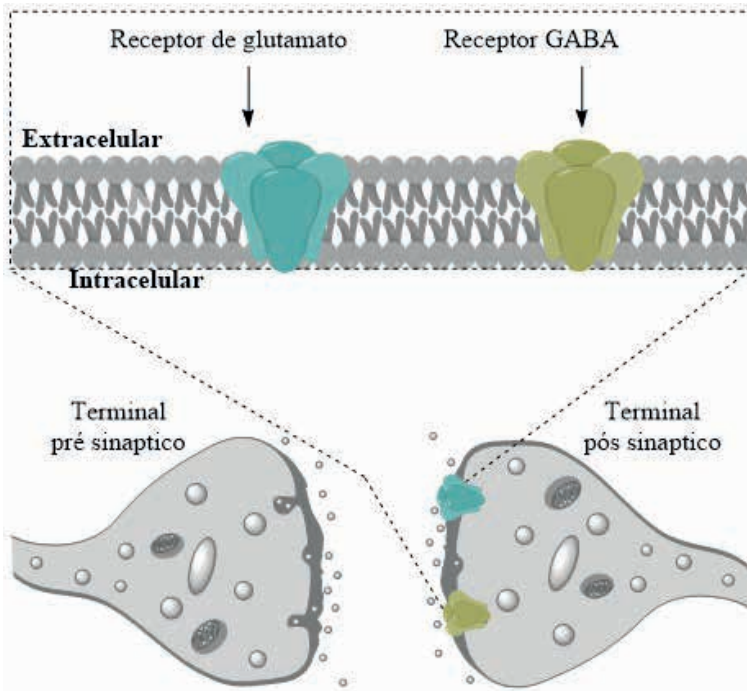
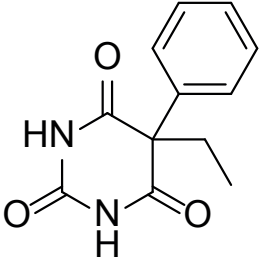
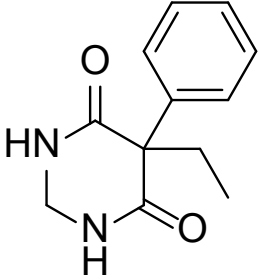
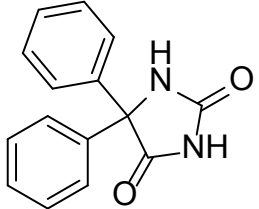
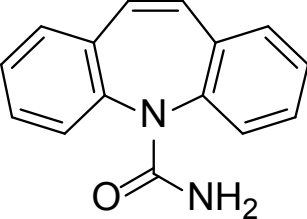


Figura 3: Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

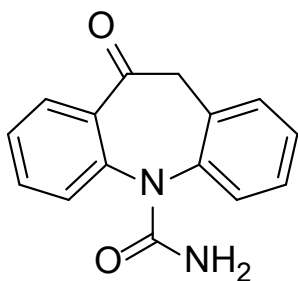
Fonte: Autoria própria.

### Tratamentos farmacológicos e mecanismos de ação

O tratamento farmacológico das crises epilépticas começou com barbitúricos e, logo depois, os derivados midazolidina-2,4-diona e pirrolidina-2,5-diona. Posteriormente, o ácido valproico tornou-se o tratamento mais adequado para crises epilépticas inicialmente generalizadas. Depois disso, a carbamazepina e alguns benzodiazepínicos (clonazepam e diazepam) foram indicados para o tratamento das crises epilépticas. Algumas das substâncias descritas anteriormente e que estão no **Quadro 1** foram/são os pilares para o tratamento da epilepsia até a década de 1990 quando apareceu uma nova geração de fármaco da classe dos anticonvulsivantes que inclui o lamotrigina, tiagabina, felbamato, gabapentina, oxcarbazepina, topiramato, levetiracetam e zonisamida (Bialer, 2012; Loscher *et al.*, 2013).

Fármacos/Estrutura química	Mecanismo de ação	Referência
<p>Fenobarbital</p> 	<p>Estabelece ligação com receptor GABA-A que resulta no prolongamento da abertura dos canais de cloreto.</p>	<p>Adams <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Primidona</p> 	<p>Redução da excitabilidade neuronal e alteração do transporte dos canais de sódio e cálcio.</p>	<p>Sun <i>et al.</i> (2009)</p>
<p>Fenitoína</p> 	<p>Bloqueio cerebral dos canais de sódio voltagem-dependentes</p>	<p>Hains <i>et al.</i> (2004)</p>
<p>Carbamazepina</p> 	<p>Bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes e da descarga neuronal repetitiva que resulta na redução da atividade elétrica cerebral anormal.</p>	<p>Adams <i>et al.</i> (2022)</p>

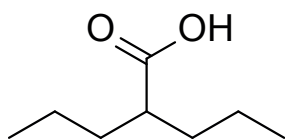
Oxcarbazepina



Bloqueio dos canais de sódio  
voltagem-dependentes e da descarga  
neuronal repetitiva.

Beydoun *et al.*  
(2020)

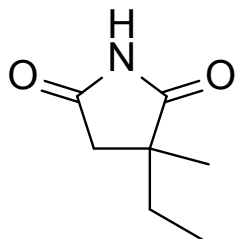
Ácido valproico



Bloqueio dos canais de sódio  
voltagem-dependentes e aumento da  
síntese de GABA no cérebro.

Coralic *et al.*  
(2022)

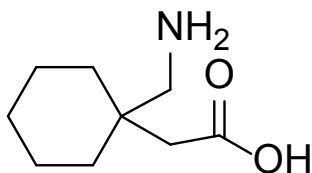
Etossuximida (zarontin)



Redução das correntes de cálcio do  
tipo T nos neurônios talâmicos.

Wang *et al.*  
(2019)

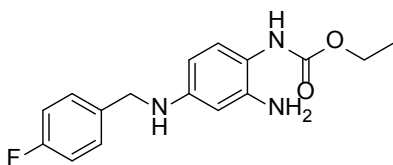
Gabapentina



Bloqueio dos canais de cálcio  
voltagem-dependentes.

Ayala-Guerrero  
*et al.* (2019)

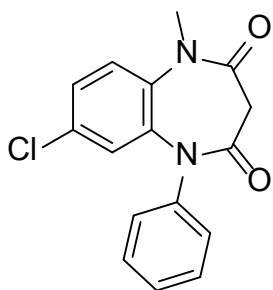
Retigabina



Ativa os canais de potássio voltagem-  
dependentes

Nass *et al.*  
(2016)

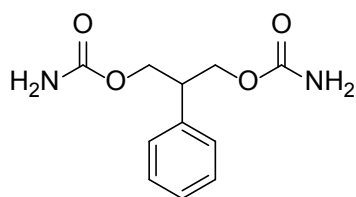
Clobazam



Benzodiazepínico que aumenta a ação inibitória do neurotransmissor GABA

Klehm *et al.* (2014)

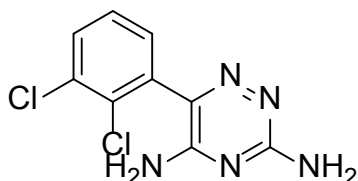
Felbamato



Dicarbamato que aumenta a ação inibitória do neurotransmissor GABA, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e inibe os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).

Loscher *et al.* (2013)

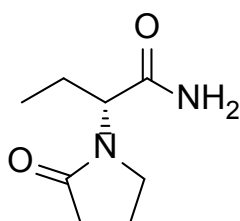
Lamotrigina



Feniltriazina que bloqueio os canais de sódio voltagem-dependentes e receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3)

Wang *et al.* (2019)

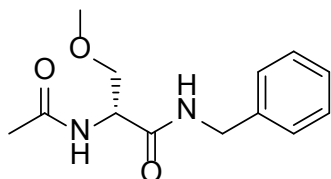
Levetiracetam



Derivado da pirrolidona que atua na liberação de neurotransmissor sináptico por interação com a proteína SV2A da vesícula sináptica

Shi *et al.* (2020)

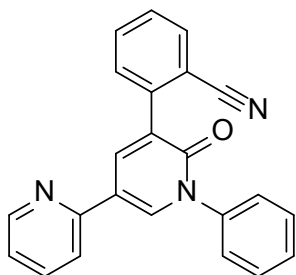
Lacosamida



Aumento seletivo da inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes

Yang *et al.* (2022)

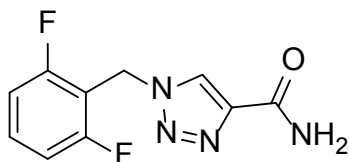
Perampanel



Antagonista não seletivo do receptor glutamatérgico AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolproprionato)

Lavu *et al.* (2022)

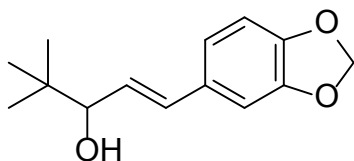
Rufinamida



Prolonga a inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes

Oesch *et al.* (2020)

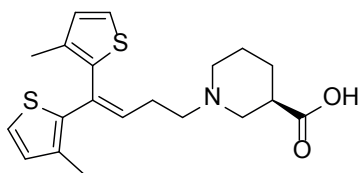
Estiripentol



Inibição da captação GABA nas preparações sinaptossomais e modulador alostérico positivo de receptores GABA

Habermehl *et al.* (2021)

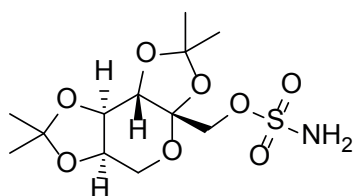
Tiagabina



Inibidor da recaptação GABA que aumenta os níveis extracelulares de GABA

Äikiä *et al.* (2006)

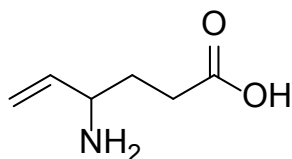
Topiramato



Múltiplos mecanismos como inibição da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamato, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e cálcio voltagem-dependentes

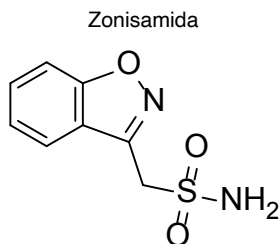
Bai *et al.* (2022)

Vigabatrina



Aumento dos níveis de GABA cerebral por inibição de sua quebra pela enzima GABA-transaminase

Jozwiak *et al.* (2020)



Múltiplos mecanismos como bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e cálcio voltagem-dependentes e inibição da anidrase carbônica

Matar *et al.* (2009)

Quadro 1: Estruturas químicas de compostos antiepilépticos usados para tratar a epilepsia.

Fonte: Autoria própria.

Os diferentes tipos de crises epilépticas são tratados com a administração de vários medicamentos antiepilépticos. Apesar da disponibilidade atual de mais de 15 medicamentos, 30% dos pacientes ainda sofrem com crises epilépticas refratárias (Gupte-Singh *et al.*, 2018) Além disso, as diversas formas de ação dos agentes antiepilépticos podem causar diversos efeitos indesejados, conforme destacado na Quadro 2. Assim sendo, há uma busca constante por compostos antiepilépticos que sejam mais seletivos e tolerantes. Nessas condições, os produtos naturais originados de plantas, como os terpenos, apresentam diversas propriedades farmacológicas, incluindo antidepressivo, ansiolítico, analgésico, antinociceptivo e anti-inflamatório, em estudos tanto clínicos quanto não clínicos (Nuutinen *et al.*, 2018).

Antiepilépticos	Efeitos adversos	
	Neurológico	Outro (s)
Ácido valproico	Perda de memória e tremor	Hepatotoxicidade e teratogênico
Carbamazepina	Perda de memória e tontura	Náuseas, vômitos e teratogênico
Clonazepam	Sonolência, perda de memória e depressão	Sinusite
Fenitoína	Sonolência e perda de memória	Hiperplasia gengival e teratogênico
Fenobarbital	Sonolência e perda de memória	Erupção cutânea
Gabapentina	Sonolência e ataxia	Dores musculares, náuseas e diarreia
Lamotrigina	Sonolência e perda de memória, ataxia, boa seca, erupção cutânea, tontura e dor de cabeça	Rinite, náuseas e teratogênico
Levetiracetam	Sonolência, tontura e depressão	Erupção cutânea
Oxcarbazepina	Sonolência, fadiga e perda de memória	Náuseas, vômitos
Pregabalina	Dificuldade de concentração, ataxia e fadiga	Boca seca, edema e ganho de peso
Topiramato	Sonolência, tontura, fadiga e dificuldades de aprendizagem	Anorexia, perda de peso e nefrolitíase

Quadro 2: Efeitos adversos de vários compostos antiepilépticos.

Fonte: Fricke-Galindo *et al.* (2018); Perucca; Gilliam (2012)

## Terpenos e sesquiterpenos

Constituídos principalmente de estruturas de hidrocarbonetos, os terpenos ( $C_5H_8)_n$  são amplamente encontrados como constituintes de óleos essenciais e são classificados de acordo com o número de unidades de isopreno em monoterpenos (2 unidades), sesquiterpenos (3 unidades), diterpenos (4 unidades), triterpenos (6 unidades) e tetraterpenos (8 unidades de isopreno). A diversidade estrutural dos terpenos são atribuídas as enzimas terpeno sintases que são os agentes que atuam em etapas químicas de ciclização e rearranjo de carbocátions (Rudolf *et al.*, 2020). Especificamente, os sesquiterpenos são sintetizados a partir do farnesil pirofosfato pela sesquiterpeno sintase. Os sesquiterpenos são divididos em grupos quando considerado a sua estrutura química como acíclicas ou cíclicas (Liao *et al.*, 2016).

A biossíntese dos sesquiterpenos pode acontecer tanto pela via do ácido mevalônico quanto pela via do desoxixilulose fosfato (1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato) conforme destacado na **Figura 4** (Chappell; Coates, 2010; Rohdich *et al.*, 2003). Os compostos bioquimicamente ativos isopentenil difosfato ou difosfato de isopentenila e seu isômero difosfato de dimetilalila nas das duas vias sofrem combinações químicas com o precursor sesquiterpênico farnesil pirofosfato. A ionização no carbono 2 do farnesil pirofosfato e a alterações estereoquímicas (configuração E ou Z) da ligação dupla mais próximo do difosfato resulta na formação de cátions farnesílicos (E e Z) e do cátion nerolidila. Modificações químicas devido à redução, oxidação e ciclização a partir dos cátions farnesílicos e nerolidila irão formar diversos sesquiterpenos acíclicos e cíclicos.

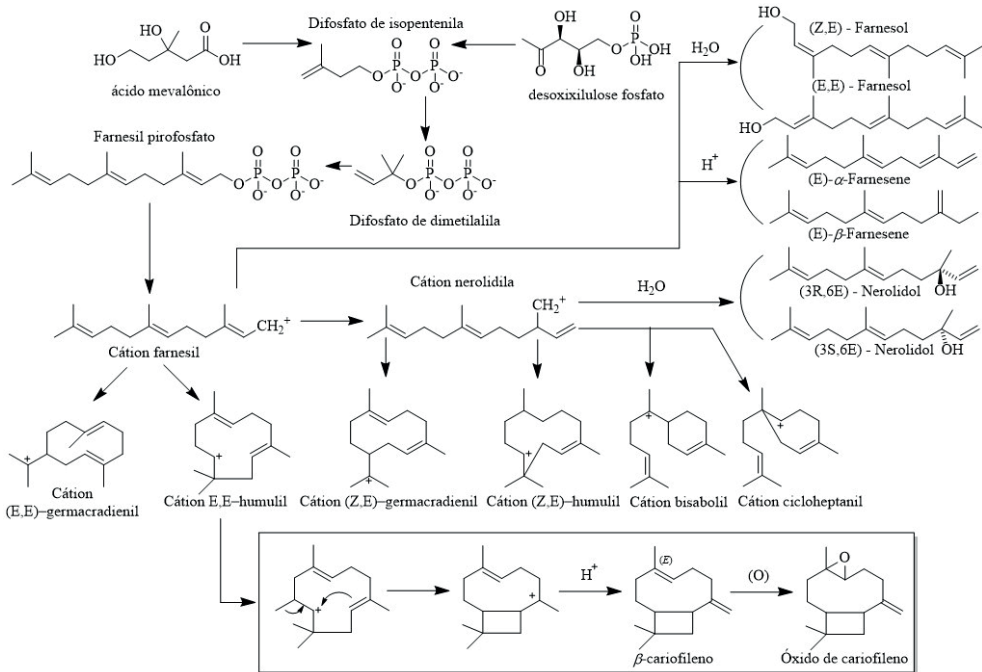


Figura 4: Via geral para biossíntese dos sesquiterpenos com ionização do farnesil pirofosfato e formação do  $\beta$ -cariofileno.

Fonte: Autoria própria.

Entre os sesquiterpenos que são formados conforme a **Figura 4** por ciclização do farnesil pirofosfato, pode ser destacado o  $\beta$ -cariofileno [(1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metilidenebicyclo[7.2.0]undec-4-eno] que está entre os principais constituintes encontrados em alimentos vegetais como orégano (*Origanum vulgare* L.), canela (*Cinnamomum spp.*), pimenta (*Piper nigrum* L.) e cravo (*Eugenia caryophyllata* L.) (GERTSCH *et al.*, 2008; BUCHBAUER; ILIC, 2013). Além disso, o  $\beta$ -cariofileno está entre os principais princípios ativos de óleos essenciais da *Cannabis sativa* L., *Ocimum gratissimum* Linn., *Lantana camara* L., *Cordia verbenaceae* DC., *Spiranthera odoratissima* A. St.-hil., *Croton campestris* A. St.-hil., *Vernonia cinerea* (L.) Less., *Pellia endiviifolia* (Dicks.) Dum., *Murraya paniculata* (L.) Jack. e de várias espécies da *Copaifera* L. (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Esse sesquiterpeno bicíclico está na lista dos aditivos alimentares e agentes aromatizantes aprovados pela *United States Food and Drug Administration* (FDA, *Code of Federal Regulations/n*º. 21CFR172.515) e estudos em modelos animais demonstraram atividades farmacológicas que incluem o tratamento do alcoolismo (Al Mansouri *et al.*, 2014), anti-hiperglicêmico (Basha; Sankaranarayanan, 2016), efeito hipolipidêmico (Baldissera *et al.*, 2016), previne a doença hepática gordurosa não alcoólica (Kamikubo *et al.*, 2016), neuroprotetor (Assis *et al.*, 2014), antidepressivo, ansiolítico (Bahi *et al.*, 2014), anticonvulsivante (Liu *et al.*, 2015), anticâncer (Fidy *et al.*, 2016), analgésico (Quintans-

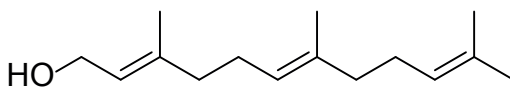
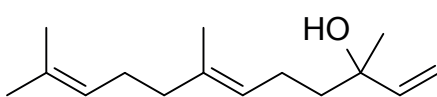
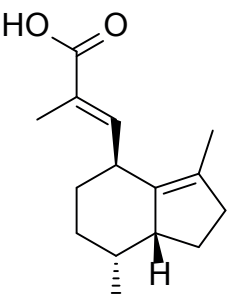


Júnior *et al.*, 2016), antinociceptivo (Paula-Freire *et al.*, 2014), efeito anti-melanogênico (Yang *et al.*, 2015), anti-inflamatório (Cho *et al.*, 2015), antioxidante (AMES-SIBIN *et al.*, 2018) e atua como agonista seletivo do receptor canabinoide do tipo 2 (CB<sub>2</sub>) (Askari; Shafiee-Nick, 2019). Devido as suas características aromáticas, o β-cariofileno pode ser utilizado em cosméticos (Sköld *et al.*, 2006).

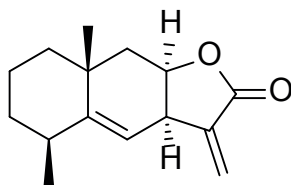
Adicionalmente, estudos além do farmacológico destacaram ausência de toxicidade sub-crônica, nenhuma evidência de mutagenicidade no teste Ames e no teste de micronúcleo em limfócitos humanos, o que reforça que a utilização do β-cariofileno encontrados em vegetais pode conferir potenciais benefícios para a saúde sem apresentar indícios de toxicidade (Di Sotto *et al.*, 2010; Schmitt *et al.*, 2016). Apesar das mais diversas atividades farmacológicas destacadas no parágrafo anterior, o β-cariofileno como hidrocarboneto insaturado apresenta limitações relacionadas a sua baixa solubilidade em água, é volátil e sofre fácil oxidação quando exposto à luz e oxigênio. Essas características físico-químicas resultam em baixa biodisponibilidade do β-cariofileno e consequentemente pode limitar a sua aplicação farmacêutica (Sköld *et al.*, 2006; Pandit; Aqil; Sultana, 2014).

## Sesquiterpenos como anticonvulsivantes

Os sesquiterpenos devem ser destacados na busca por opções terapêuticas para a epilepsia, como mostrado no Quadro 3. São estudos com modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* que mostram promissoras atividades anticonvulsivantes.

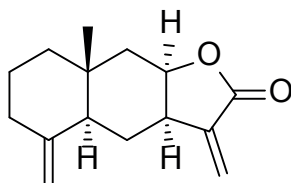
Sesquiterpenos/Estrutura química	Referência
<p><i>Farnesol</i></p> 	Araújo et al. (2022)
<p><i>Nerolidol</i></p> 	Kaur et al. (2016)
<p>Ácido Valerênico</p> 	Torres-Hernández et al. (2015)

*Alantolactona*



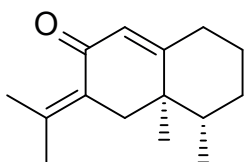
Łuszczki et al. (2014)

*Isoalantolactona*



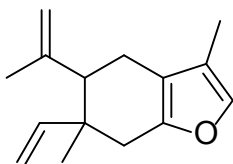
Łuszczki et al. (2014)

*Dehidrofuquinona*



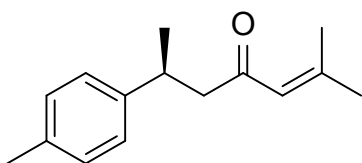
Garlet et al. (2017)

*Curzereno*



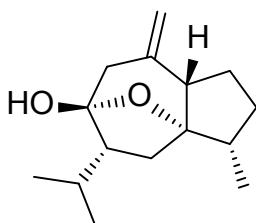
Abbasi et al. (2017)

*Ar-turmerona*

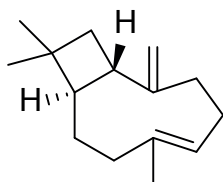


Orellana-Paucar et al. (2013)

*Curcumol*



Ding et al. (2014)



Quadro 3: Sesquiterpenos com atividades anticonvulsivantes.

Fonte: A autoria própria.

No modelo de convulsão induzido por pilocarpina (350 mg/kg, i.p.) em camundongos *Swiss* machos, o tratamento agudo com farnesol por via oral (v.o.) com as doses de 12,5 e 50 mg/kg aumentaram significativamente a latência para a primeira convulsão e tempo de morte (Araújo *et al.*, 2022). O tratamento intraperitoneal (i.p.) com nerolidol nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg em camundongos *Laka* machos resultou em redução significativa do comprometimento neurológico no modelo de convulsão induzido por pentilenotetrazol (modelo *kindling*, 35 mg/kg, i.p.) com resultado semelhante ao valproato de sódio na dose 300 mg/kg (i.p.) (Kaur *et al.*, 2016). Apesar da ausência de avaliação do mecanismo de ação, é possível sugerir que o nerolidol atue por receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos, uma vez que há outros estudos neurofarmacológicos que demonstram o flumazenil bloqueando a atividade deste sesquiterpeno acíclico (Fonsêca *et al.*, 2016).

Com outro modelo de estudo, convulsões induzidas por pentilenotetrazol (0,1–20 mg/ml) em *zebrafish* adulto, a exposição ao ácido valerênico (18,5 µg/ml) aumentou significativamente a latência para a primeira convulsão (Torres-Hernández *et al.*, 2015). Duas lactonas sesquiterpênicas, alantolactona e isoalantolactona, demonstraram atividades anticonvulsivantes em convulsões induzidas pelo eletrochoque máximo (ECM) em camundongos *Swiss* machos após o tratamento intraperitoneal com a dose 300 mg/kg em vários tempos (15, 30, 60 e 120 minutos) (Łuszczki *et al.*, 2014).

Conforme o estudo de Garlet *et al.* (2017), o tratamento agudo com (+)-dehidrofuquinona (10-100 mg/kg, i.p.), princípio ativo da *Acorus tatarinowii* Schott, aumentou o tempo de latência para crises generalizadas do tipo mioclônicas e tônico-clônicas induzidas por pentilenotetrazol (50 mg/kg, i.p.) em camundongos *Swiss* fêmeas. No mesmo estudo, o flumazenil reverteu a atividade anticonvulsivante de (+)-dehidrofuquinona, indicando que os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos podem estar envolvidos no mecanismo de ação. Usando o mesmo quimioconvulsivante, Hintersteiner *et al.* (2014) demonstrou que camundongos da linhagem *C57BL/6* com crises generalizadas do tipo tônico-clônicas apresentaram um aumento do limiar convulsivo após o tratamento com ácido valerênico (49,0 ± 1,8 mg/kg).

Conforme o estudo de Abbasi *et al.* (2017), o *curzereno* (0,1-0,4 mg/kg, i.p.)

aumentou o tempo de latência para crises generalizadas do tipo tônico-clônicas induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg, i.p.) em camundongos *BALB/c* após o tratamento agudo. Na dose de 0,4 mg/kg, o tratamento com *curzereno* resultou em 100% de prevenção de convulsões e mortalidade induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg, i.p.), que foi revertido pelo flumazenil (2 mg/kg, i.p) indicando que os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos podem estar envolvidos no mecanismo de ação.

No modelo experimental com eletrochoque (60 Hz, 50 mA) que gera estimulação elétrica que induz convulsões tônicas e clônicas em camundongos NMRI e no modelo de crises generalizadas induzidas por pentilenotetrazol (infusão de PTZ 7,5 mg/ml) em camundongos machos C57Bl/6, o tratamento com ar-turmerona (1-50 mg/kg) resultou em aumento do limiar convulsivo em ambos os modelos de convulsões (Orellana-Paucar *et al.* 2013).

O estudo de Oliveira *et al.* (2016) demonstrou que o  $\beta$ -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) prolongou a latência para crises generalizadas do tipo mioclônicas induzidas por PTZ (60 mg/kg, i.p.). Similarmente, os resultados de Oliveira *et al.* (2021) confirmaram que a atividade anticonvulsivante do  $\beta$ -cariofileno (200-400 mg/kg, v.o.) em camundongos *Swiss* fêmeas resultou no aumento da latência para convulsões do tipo tônico-clônicas induzidas por PTZ (100 mg/kg, i.p.), bem como a latência para a morte. O modelo de convulsão induzida por pilocarpina foi também analisado no mesmo estudo e demonstrou que o tratamento com  $\beta$ -cariofileno (200-400 mg/kg, v.o.) prolongou a latência das convulsões do tipo tônico-clônicas e o tempo para a morte dos camundongos *Swiss* fêmeas. Similarmente, Oliveira *et al.* (2021) demonstrou que o  $\beta$ -cariofileno reduziu a neurotoxicidade da isoniazida que induz estimulação excessiva do sistema nervoso central e convulsões pela depleção da reserva celular de piridoxal-5-fosfato, o que resulta na diminuição dos níveis de GABA.

Para destacar ainda mais a atividade anticonvulsivante do  $\beta$ -cariofileno conforme estudos anteriores, Liu *et al.* (2015) também testou um outro modelo animal de convulsão pela administração de ácido caínico, que é um agonista dos receptores de glutamato usado para reproduzir as características neuropatológicos da epilepsia do lobo temporal em humanos. Nesse estudo não foi determinado a latência das convulsões e o tempo de morte, mas o tratamento de camundongos (não determinou o sexo) por dois dias com  $\beta$ -cariofileno (30-60 mg/kg, i.p.) diminuiu significativamente a frequência das convulsões, bem como a quantidade do óbito de animais. As atividades anticonvulsivantes do  $\beta$ -cariofileno podem possivelmente envolver os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos, uma vez que o pré-tratamento do  $\beta$ -cariofileno com flumazenil (reconhecido antagonista do receptor benzodiazepínico) ou bicuculina (antagonista do receptor GABA<sub>A</sub>) reestabeleceu o tempo de latência para a primeira convulsão e morte nos modelos de crises epiléticas induzido por pilocarpina ou pentilenotetrazol quando comparado somente com o grupo controle negativo (tratamento realizado com tween 80 0,05% dissolvido em solução salina 0,9%).

O quimioconvulsivante pilocarpina foi também utilizado no estudo de Mallmann *et al.*

(2022) que confirmou que o  $\beta$ -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) no tratamento de 1, 8 e 9 horas tem atividade anticonvulsivante baseado na quantidade de convulsões após o estado de mal epilético (EP) induzidos pela pilocarpina (320 mg/kg, i.p.) em ratos *Wistar* machos. Ressalta ainda que há um estudo que avaliou o potencial efeito sinérgico da atividade anticonvulsivante do  $\beta$ -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) junto com pregabalina (40 mg/kg, i.p.) no modelo de crises generalizadas do tipo tônico-clônicas induzidas por PTZ (60 mg/kg, i.p.) em ratos *Wistar* machos. Os resultados obtidos por Costa Sobral *et al.* (2022) destacaram que o tratamento em combinação proporcionou proteção contra crises tônico-clônicas pelo aumento do tempo de latência para as crises induzidas.

## CONCLUSÃO

O progresso de estudos com o objetivo de descobrir alternativas farmacológicas inovadoras para o tratamento da epilepsia é um desafio constante no século XXI. Conforme o estudo atual, os produtos naturais como os sesquiterpenos são potenciais opções farmacológicas, já que podem ser usados por diferentes mecanismos de ação e ainda apresentam um baixo índice toxicológico tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, J.; JANULEWICZ, P. A.; MACKLIN, E. A.; DHILLON, R.; PHILLIPS, C.; SCHOMER, D. L.; TOSCHES, W. A.; CARLSON, J. M.; HOLMES, L. B. Neuropsychological effects in children exposed to anticonvulsant monotherapy during gestation: Phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin. **Epilepsy & Behavior**, v. 127, p. 108533, 2022.
- ABBASI, N.; MOHAMMADPOUR, S.; KARIMI, E.; AIDY, A.; KARIMI, P.; AZIZI, M.; ASADOLLAHI, K. Protective effects of *Smyrniurn cordifolium* boiss essential oil on pentylenetetrazol-induced seizures in mice: involvement of benzodiazepine and opioid antagonists. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 31, n. 3, p. 683-689, 2017.
- ÄIKIÄ, M.; JUTILA, L.; SALMENPERÄ, T.; MERVAALA, E.; KÄLVIÄINEN, R. Long-term effects of tiagabine monotherapy on cognition and mood in adult patients with chronic partial epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 8, n. 4, p. 750-755, 2006.
- AL MANSOURI, S.; OJHA, S.; AL MAAMARI, E.; AL AMERI, M.; NURULAIN, S. M.; BAH, A. The cannabinoid receptor 2 agonist,  $\beta$ -caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 124, n. 0, p. 260-268, 2014.
- ALMUTAIRI, M. S.; LEENARAJ, D. R.; GHABBOUR, H. A.; JOE, I. H.; ATTIA, M. I. Spectroscopic identification, structural features, Hirshfeld surface analysis and molecular docking studies on stiripentol: An orphan antiepileptic drug. **Journal of Molecular Structure**, v. 1180, p. 110-118, 2019.
- AMES-SIBIN, A. P.; BARIZÃO, C. L.; CASTRO-GHIZONI, C. V.; SILVA, F. M. S.; SÁ-NAKANISHI, A. B.; BRACHT, L.; BERSANI-AMADO, C. A.; MARÇAL-NATALI, M. R.; BRACHT, A.; COMAR, J. F.  $\beta$ -Caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 12, p. 10262-10277, 2018.

ARAÚJO DELMONDES, G. D.; PEREIRA LOPES, M. J.; ARAÚJO, I. M.; DE SOUSA BORGES, A.; BATISTA, P. R.; MELO COUTINHO, H. D.; ALENCAR DE MENEZES, I. R.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BEZERRA FELIPE, C. F.; KERNTOPF, M. R. Possible mechanisms involved in the neuroprotective effect of Trans,trans-farnesol on pilocarpine-induced seizures in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 365, p. 110059, 2022

ASKARI, V. R.; SHAFIEE-NICK, R. Promising neuroprotective effects of  $\beta$ -caryophyllene against LPS-induced oligodendrocyte toxicity: A mechanistic study. **Biochemical Pharmacology**, v. 159, p. 154-171, 2019.

ASSIS, L. C.; STRALIOTTO, M. R.; ENGEL, D.; HORT, M. A.; DUTRA, R. C.; DE BEM, A. F.  $\beta$ -Caryophyllene protects the C6 glioma cells against glutamate-induced excitotoxicity through the Nrf2 pathway. **Neuroscience**, v. 279, p. 220-231, 2014.

BAI, Y.-F.; ZENG, C.; JIA, M.; XIAO, B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. **Seizure**, v. 98, p. 51-56, 2022.

BAHI, A.; ALMANSOURI, S.; ALMEMARI, E.; ALAMERI, M.; NURULAIN, S. M.; OJHA, S.  $\beta$ -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. **Physiology & Behavior**, v. 135, n. 2, p. 119-124, 2014.

BALDISSERA, M. D.; SOUZA, C. F.; GRANDO, T. H.; DOLESKI, P. H.; BOLIGON, A. A.; STEFANI, L. M.; MONTEIRO, S. G. Hypolipidemic effect of  $\beta$ -caryophyllene to treat hyperlipidemic rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, p. 1-9, 2016.

BASHA, R. H.; SANKARANARAYANAN, C.  $\beta$ -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 245, p. 50-58, 2016.

BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VAN EMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BIALER, M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 10, p. 887-895, 2012.

BONZANNI, M.; DIFRANCESCO, J. C.; MILANESI, R.; CAMPOSTRINI, G.; CASTELLOTTI, B.; BUCCHI, A.; BARUSCOTTI, M.; FERRARESE, C.; FRANCESCHETTI, S.; CANAFOGLIA, L.; RAGONA, F.; FRERI, E.; LABATE, A.; GAMBARDELLA, A.; COSTA, C.; RIVOLTA, I.; GELLERA, C.; GRANATA, T.; BARBUTI, A.; DIFRANCESCO, D. A novel de novo HCN1 loss-of-function mutation in genetic generalized epilepsy causing increased neuronal excitability. **Neurobiology of Disease**, v. 118, p. 55-63, 2018.

BOTROS, S.; KHALIL, N. A.; NAGUIB, B. H.; EL-DASH, Y. Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 57-63, 2013.

BRUNO, E.; BARTOLONI, A.; ZAMMARCHI, L.; STROHMEYER, M.; BARTALESI, F.; BUSTOS, J. A.; SANTIVÁÑEZ, S.; GARCÍA, H. H.; NICOLETTI, A.; THE, C. P. S. G. Epilepsy and Neurocysticercosis in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 10, p. e2480, 2013.

BUCHBAUER, G.; ILIC, A. Biological Activities of Selected Mono- and Sesquiterpenes: Possible Uses in Medicine. In: RAMAWAT, K. G. e MÉRILLON, J.-M. (Ed.). **Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p.4109-4159.

CHAPPELL, J.; COATES, R. M. 1.16 - Sesquiterpenes. In: LIU, H.-W. e MANDER, L. (Ed.). **Comprehensive Natural Products II**. Oxford: Elsevier, 2010. p.609-641.

CHAMBERS, C.; SCHAEFER, C. 2.10 - Epilepsy and antiepileptic medications. In: SCHAEFER, C.; PETERS, P. e MILLER, R. K. (Ed.). **Drugs During Pregnancy and Lactation (Third Edition)**. San Diego: Academic Press, 2015. p.251-291.

CHANG, R. S.-K.; LEUNG, C. Y. W.; HO, C. C. A.; YUNG, A. Classifications of seizures and epilepsies, where are we? – A brief historical review and update. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 116, n. 10, p. 736-741, 2017.

CHOI, DENNIS W.; ARMITAGE, R.; BRADY, LINDA S.; COETZEE, T.; FISHER, W.; HYMAN, S.; PANDE, A.; PAUL, S.; POTTER, W.; ROIN, B.; SHERER, T. Medicines for the Mind: Policy-Based “Pull” Incentives for Creating Breakthrough CNS Drugs. **Neuron**, v. 84, n. 3, p. 554-563, 2014.

CORALIC, Z.; KAPUR, J.; OLSON, K. R.; CHAMBERLAIN, J. M.; OVERBEEK, D.; SILBERGLEIT, R. Treatment of Toxin-Related Status Epilepticus With Levetiracetam, Fosphenytoin, or Valproate in Patients Enrolled in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. **Annals of Emergency Medicine**, v. 80, n. 3, p. 194-202, 2022.

DEMARQUAY, G.; RHEIMS, S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. **Revue Neurologique**, v. 177, n. 7, p. 791-800, 2021.

DING, J.; WANG, J.-J.; HUANG, C.; WANG, L.; DENG, S.; XU, T.-L.; GE, W.-H.; LI, W.-G.; LI, F. Curcuminol from *Rhizoma Curcumae* suppresses epileptic seizure by facilitation of GABA(A) receptors. **Neuropharmacology**, v. 81, p. 244-255, 2014.

DI SOTTO, A.; MAZZANTI, G.; CARBONE, F.; HRELIA, P.; MAFFEI, F. Inhibition by  $\beta$ -caryophyllene of ethyl methanesulfonate-induced clastogenicity in cultured human lymphocytes. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 699, n. 1–2, p. 23-28, 2010.

DÖRING, J. H.; LAMPERT, A.; HOFFMANN, G. F.; RIES, M. Thirty Years of Orphan Drug Legislation and the Development of Drugs to Treat Rare Seizure Conditions: A Cross Sectional Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 8, p. e0161660, 2016.

FALCO-WALTER, J. J.; SCHEFFER, I. E.; FISHER, R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 73-79, 2018.

FIDYT, K.; FIEDOROWICZ, A.; STRZĄDAŁA, L.; SZUMNY, A.  $\beta$ -caryophyllene and  $\beta$ -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. **Cancer Medicine**, Hoboken, v. 5, n. 10, p. 3007-3017, 2016.

FISHER, R. S.; BOAS, W. V. E.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JR., J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; D'SOUZA, C.; FRENCH, J. A.; HAUT, S. R.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; SCHULZE-BONHAGE, A.; SOMERVILLE, E.; SPERLING, M.; YACUBIAN, E. M.; ZUBERI, S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017a.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017b.

FONSÊCA, D. V.; SALGADO, P. R. R.; DE CARVALHO, F. L.; SALVADORI, M. G. S. S.; PENHA, A. R. S.; LEITE, F. C.; BORGES, C. J. S.; PIUVEZAM, M. R.; PORDEUS, L. C. D. M.; SOUSA, D. P.; ALMEIDA, R. N. Nerolidol exhibits antinociceptive and anti-inflammatory activity: involvement of the GABAergic system and proinflammatory cytokines. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 1, p. 14-22, 2016.

GARLET, Q. I.; PIRES, L. D. C.; MILANESI, L. H.; MARAFIGA, J. R.; BALDISSEROTTO, B.; MELLO, C. F.; HEINZMANN, B. M. (+)-Dehydrofukinone modulates membrane potential and delays seizure onset by GABA<sub>A</sub> receptor-mediated mechanism in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 332, p. 52-63, 2017.

GERTSCH, J.; LEONTI, M.; RADUNER, S.; RACZ, I.; CHEN, J.-Z.; XIE, X.-Q.; ALTMANN, K.-H.; KARSAK, M.; ZIMMER, A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 26, p. 9099-9104, 2008.

GOZUBATIK-CELIK, G.; OZKARA, C.; ULUSOY, C.; GUNDUZ, A.; DELIL, S.; YENI, N.; TUZUN, E. Anti-Neuronal Autoantibodies in Both Drug Responsive and Resistant Focal Seizures with Unknown Cause. **Epilepsy Research**, v. 135, p. 131-136, 2017.

GREEN, J. L.; DOS SANTOS, W. F.; FONTANA, A. C. K. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development. **Biochemical Pharmacology**, v. 193, p. 114786, 2021.

GUPTE-SINGH, K.; WILSON, J. P.; BARNER, J. C.; RICHARDS, K. M.; RASCATI, K. L.; HOVINGA, C. Patterns of antiepileptic drug use in patients with potential refractory epilepsy in Texas Medicaid. **Epilepsy & Behavior**, v. 87, p. 108-116, 2018.

HABERMEHL, L.; MROSS, P. M.; KRAUSE, K.; IMMISCH, I.; CHIRU, D.; ZAHNERT, F.; GORNY, I.; STRZELCZYK, A.; ROSENOW, F.; MÖLLER, L.; MENZLER, K.; KNAKE, S. Stiripentol in the treatment of adults with focal epilepsy- a retrospective analysis. **Seizure**, v. 88, p. 7-11, 2021.

HINTERSTEINER, J.; HAIDER, M.; LUGER, D.; SCHWARZER, C.; REZNICEK, G.; JÄGER, W.; KHOM, S.; MIHOVILOVIC, M. D.; HERING, S. Esters of valerenic acid as potential prodrugs. **Eur J Pharmacol**, v. 735, n. 100, p. 123-31, 2014.

IDRIS, A.; ALABDALJABAR, M. S.; ALMIRO, A.; ALSURAIMI, A.; DAWALIBI, A.; ABDULJAWAD, S.; ALKHATEEB, M. Prevalence, incidence, and risk factors of epilepsy in arab countries: A systematic review. **Seizure**, v. 92, p. 40-50, 2021.

IP, Q.; MALONE, D. C.; CHONG, J.; HARRIS, R. B.; LABINER, D. M. An update on the prevalence and incidence of epilepsy among older adults. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 107-112, 2018.



- JOHNSON, E. L. Seizures and Epilepsy. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 309-324, 2019.
- JOZWIAK, S.; KOTULSKA, K.; WONG, M.; BEBIN, M. Modifying genetic epilepsies – Results from studies on tuberous sclerosis complex. **Neuropharmacology**, v. 166, p. 107908, 2020.
- LAVU, A.; ABOULATTA, L.; ABOU-SETTA, A. M.; ALOUD, B.; ASKIN, N.; RABBANI, R.; SHOUMAN, W.; ZARYCHANSKI, R.; ELTONSY, S. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Seizure**, v. 102, p. 54-60, 2022.
- LIAO, P.; HEMMERLIN, A.; BACH, T. J.; CHYE, M.-L. The potential of the mevalonate pathway for enhanced isoprenoid production. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 5, p. 697-713, 2016.
- LEE, S.-A.; JEON, J. Y.; NO, S.-K.; PARK, H.; KIM, O.-J.; KWON, J.-H.; JO, K.-D. Factors contributing to anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 88, p. 325-331, 2018.
- LIU, H.; SONG, Z.; LIAO, D.; ZHANG, T.; LIU, F.; ZHUANG, K.; LUO, K.; YANG, L. Neuroprotective Effects of Trans-Caryophyllene Against Kainic Acid Induced Seizure Activity and Oxidative Stress in Mice. **Neurochemical Research**, v. 40, n. 1, p. 118-123, 2015.
- LOSCHER, W.; KLITGAARD, H.; TWYMAN, R. E.; SCHMIDT, D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. **Nat Rev Drug Discov**, v. 12, n. 10, p. 757-776, 2013.
- ŁUSZCZKI, J. J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 2, p. 197-216, 2009.
- ŁUSZCZKI, J. J.; MARZĘDA, E.; KONDRAT-WRÓBEL, M.; FLOREK-ŁUSZCZKI, M. Alantolactone and isoalantolactone suppress maximal electroshock-induced tonic seizures in mice. **Journal of Pre-Clinical and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 9-12, 2014.
- KAMIKUBO, R.; KAI, K.; TSUJI-NAITO, K.; AKAGAWA, M.  $\beta$ -Caryophyllene attenuates palmitate-induced lipid accumulation through AMPK signaling by activating CB2 receptor in human HepG2 hepatocytes. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 10, p. 2228-2242, 2016.
- KANG, J.-Q. Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. **Epilepsy Research**, v. 137, p. 9-18, 2017.
- KAUR, D.; PAHWA, P.; GOEL, R. K. Protective Effect of Nerolidol Against Pentylentetrazol-Induced Kindling, Oxidative Stress and Associated Behavioral Comorbidities in Mice. **Neurochem Res**, v. 41, n. 11, p. 2859-2867, 2016.
- KOSTEV, K.; WU, T.; WANG, Y.; CHAUDHURI, K.; TANISLAV, C. Predicting the risk of stroke in patients with late-onset epilepsy: A machine learning approach. **Epilepsy & Behavior**, v. 122, p. 108211, 2021.
- KLEHM, J.; THOME-SOUZA, S.; SÁNCHEZ FERNÁNDEZ, I.; BERGIN, A. M.; BOLTON, J.; HARINI, C.; KADISH, N. E.; LIBENSON, M.; PETERS, J.; PODURI, A.; ROTENBERG, A.; TAKEOKA, M.; BOURGEOIS, B.; LODDENKEMPER, T. Clobazam: Effect on Frequency of Seizures and Safety Profile in Different Subgroups of Children With Epilepsy. **Pediatric Neurology**, v. 51, n. 1, p. 60-66, 2014.

MATAR, N.; JIN, W.; WRUBEL, H.; HESCHELER, J.; SCHNEIDER, T.; WEIERGRÄBER, M. Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. **Epilepsy Research**, v. 83, n. 2, p. 224-234, 2009.

NASS, R. D.; KURTH, C.; KULL, A.; GRAF, W.; KASPER, B.; HAMER, H. M.; STRZELCZYK, A.; ELGER, C. E.; STEINHOFF, B. J.; SURGES, R.; ROSENOW, F. Adjunctive retigabine in refractory focal epilepsy: Postmarketing experience at four tertiary epilepsy care centers in Germany. **Epilepsy & Behavior**, v. 56, p. 54-58, 2016.

NUUTINEN, T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 198-228, 2018.

OESCH, G.; BOZARTH, X. L. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: A retrospective single center study. **Epilepsy Research**, v. 168, p. 106211, 2020.

OLIVEIRA, L. S. O.; DOS SANTOS C. L DA SILVA, P. A.; FEITOSA, M. C.; CASTRO ALMEIDA, R. F. Anticonvulsant, Anxiolytic and Antidepressant Properties of the  $\beta$ -caryophyllene in Swiss Mice: Involvement of Benzodiazepine-GABAergic, Serotonergic and Nitrergic Systems. **Current Molecular Pharmacology**, v. 14, n. 1, p. 36-51, 2021.

ORELLANA-PAUCAR, A. M.; AFRIKANOVA, T.; THOMAS, J.; AIBULDINOV, Y. K.; DEHAEN, W.; DE WITTE, P. A.; ESGUERRA, C. V. Insights from zebrafish and mouse models on the activity and safety of ar-turmerone as a potential drug candidate for the treatment of epilepsy. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e81634, 2013.

PANDIT, J.; AQIL, M.; SULTANA, Y. 14 - Nanoencapsulation technology to control release and enhance bioactivity of essential oils. In: GRUMEZESCU, A. M. (Ed.). **Encapsulations**: Academic Press, 2016. p.597-640.

PAULA-FREIRE, L. I. G.; ANDERSEN, M. L.; GAMA, V. S.; MOLSKA, G. R.; CARLINI, E. L. A. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. **Phytomedicine**, v. 21, n. 3, p. 356-362, 2014.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ARAÚJO, A. A. S.; BRITO, R. G.; SANTOS, P. L.; QUINTANS, J. S. S.; MENEZES, P. P.; SERAFINI, M. R.; SILVA, G. F.; CARVALHO, F. M. S.; BROGDEN, N. K.; SLUKA, K. A.  $\beta$ -caryophyllene, a dietary cannabinoid, complexed with  $\beta$ -cyclodextrin produced anti-hyperalgesic effect involving the inhibition of Fos expression in superficial dorsal horn. **Life Sciences**, v. 149, p. 34-41, 2016.

REDDY, D. S.; VOLKMER, R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. **Seizure**, v. 52, p. 176-181, 2017.

RUDOLF, J. D.; CHANG, C.-Y. Terpene synthases in disguise: enzymology, structure, and opportunities of non-canonical terpene synthases. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 3, p. 425-463, 2020.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLLY, M. B.; FRENCH, J.; GUILHOTO, L.; HIRSCH, E.; JAIN, S.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D. R.; PERUCCA, E.; TOMSON, T.; WIEBE, S.; ZHANG, Y.-H.; ZUBERI, S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SCHMITT, D.; LEVY, R.; CARROLL, B. Toxicological Evaluation of  $\beta$ -Caryophyllene Oil. **International Journal of Toxicology**, v. 35, n. 5, p. 558-567, 2016. SKÖLD, M.; KARLBERG, A.-T.; MATURA, M.; BÖRJE, A. The fragrance chemical  $\beta$ -caryophyllene - air oxidation and skin sensitization. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 4, p. 538-545, 2006.

SHI, K.-L.; GUO, J.-X.; ZHAO, H.-M.; HONG, H.; YANG, C.-Z.; WU, Y.-H.; DU, L.-J. The effect of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on thyroid hormones and bone metabolism in children with epilepsy: A prospective study. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107555, 2020.

SUN, M. Z.; DECKERS, C. L. P.; LIU, Y. X.; WANG, W. Comparison of add-on valproate and primidone in carbamazepine-unresponsive patients with partial epilepsy. **Seizure**, v. 18, n. 2, p. 90-93, 2009.

TEKIN, U.; TEKIN, E.; UÇAR, H. N. Irritability and its relationship with psychosocial symptoms and quality of life in adolescents with epilepsy receiving levetiracetam therapy: A case-control study. **Epilepsy & Behavior**, v. 135, p. 108877, 2022.

TORRES-HERNÁNDEZ, B. A.; DEL VALLE-MOJICA, L. M.; ORTÍZ, J. G. Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylenetetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 228, 2015.

VARNADO, S.; PRICE, D. Basics of modern epilepsy classification and terminology. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 50, n. 11, p. 100891, 2020.

WANG, J.; CHEN, Y.; WANG, Q.; VAN LUIJTELAAR, G.; SUN, M. The effects of lamotrigine and ethosuximide on seizure frequency, neuronal loss, and astrogliosis in a model of temporal-lobe epilepsy. **Brain Research**, v. 1712, p. 1-6, 2019.

YANG, C. H.; HUANG, Y. C.; TSAI, M. L.; CHENG, C. Y.; LIU, L. L.; YEN, Y. W.; CHEN, W. L. Inhibition of melanogenesis by  $\beta$ -caryophyllene from lime mint essential oil in mouse B16 melanoma cells. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, n. 5, p. 550-554, 2015.

YANG, C.; YANG, Y.; PENG, Y.; ZHANG, L.; YU, D. Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, v. 134, p. 108781, 2022.

ZHANG, H.; ZHONG, R.; CHEN, Q.; GUO, X.; HAN, Y.; ZHANG, X.; LIN, W. Depression severity mediates the impact of perceived stigma on quality of life in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 125, p. 108448, 2021.

# ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O ESTRESSE OXIDATIVO

*Data de submissão:*

*Data de aceite: 01/10/2024*

### **Alexandre Wallyson Viana do Nascimento**

NIAC- Núcleo de Investigação Aplicado a Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto Federal do Maranhão

### **Nerilson Marques de Lima**

Universidade Federal de Goiás, 74690-900 Goiânia (GO), Campus-Monte Castelo, Brasil

### **Teresinha de Jesus Aguiar dos S. Andrade**

NIAC- Núcleo de Investigação Aplicado a Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto Federal do Maranhão, Campus-Presidente Dutra.

oxidativos, mas também desempenhar um papel vital na manutenção da saúde e na prevenção de doenças crônicas degenerativas. Os antioxidantes naturais especialmente fitoquímicos isolados de plantas medicinais atuam como defensores químicos diretos e são descritos pela sua capacidade de eliminação das espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS). As interações celulares e moleculares dos compostos (poli) fenólicos são relevantes para a prevenção de doenças tornando-os fontes naturais particularmente atraentes que se destinam à supressão de diversos mecanismos celulares associados ao estresse oxidativo.

## INTRODUÇÃO

O Brasil por ser um país geograficamente de grande faixa territorial possui uma grande diversidade de espécies vegetais, distribuídas em distintas famílias as quais têm sido popularmente utilizadas para tratar diversas doenças (Braga, 2021). Muitos medicamentos, atualmente utilizados, são derivados da biodiversidade de plantas medicinais, decorrente tanto

**RESUMO:** O estresse oxidativo desempenha um papel essencial na patogênese de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças neurodegenerativas e câncer. A proteção contra danos oxidativos e doenças crônicas é alcançada por meio de uma variedade de antioxidantes endógenos e exógenos, que desempenham um papel vital em mecanismos de defesa. As plantas medicinais podem não só proteger os danos

da observação e manejo da flora por povos tradicionais como da verificação a partir de pesquisas científicas (Palhares et al., 2021).

As plantas produzem uma admirável variedade de metabólitos secundários vegetais, com uma diversidade de esqueletos químicos como glucosinolatos, alcalóides, terpenos, flavonoides e outros polifenóis (Nasim; Sandeep; Mohanty, 2022). Pode-se distinguir as funcionalidades próprias de cada classe de metabólito secundário, por exemplo os compostos nitrogenados ou alcaloides têm demonstrado efeitos farmacológicos significativos, como anticonvulsivantes, analgésicos, antifúngicos, anti-helmínticos, anti-inflamatórios, antimaláricos, antibacterianos e cardiotônicos (Marella et al., 2013), os terpenos e terpenoides, possuem uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo anticancerígena, antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e antialérgica (Masyita et al., 2022).

Os compostos polifenólicos compõem os fitoquímicos de origem vegetal mais abundantes e exercem um papel protetor contra patologias nas quais o estresse oxidativo está associado, relata-se ações para uma ampla gama de atividades como anti-inflamatória, antiproliferativa, antimicrobiana, antimutagênica, neuroprotetora e principalmente antioxidante (Hassan et al., 2017; Kasote et al., 2015; Y. Aboul-Enein; Berczynski; Kruk, 2013). Assim as plantas medicinais despertaram considerável interesse nas pesquisas voltadas a entender o papel dos polifenóis naturais na regulação de várias vias de sinalização celular relacionadas ao estresse oxidativo (Pérez-Torres et al., 2021).

Estudos epidemiológicos e clínicos indicam que os derivados de produtos naturais podem combater o stress oxidativo e diminuir a morbidade e mortalidade associadas às doenças crônicas (Chen et al., 2016a; Chen et al., 2021b; Naeem et al., 2022).

## **ESTRESSE OXIDATIVO E RADICAIS LIVRES**

No corpo humano são produzidos diversos mecanismos fisiológicos e bioquímicos causadores de radicais livres. A formação excessiva de radicais livre provoca danos oxidativos ao DNA celular, proteínas e lipídios, danificando células e tecidos e afetando as vias de sinalização, o que pode resultar no início ou desenvolvimento da patogenia de muitas doenças (Jones, 2008).

Em situações de stress oxidativo são geradas espécies reativas de oxigênio mais geralmente conhecidos com EROs, juntamente com espécies reativas de nitrogênio (ERNs). A formação destas espécies químicas é bem reconhecida por desempenharem um papel duplo em sistemas biológicos. O caráter benéfico das EROs nas células deve-se a atuação como mensageiros secundários em cascatas de sinalização intracelular, bem como reguladores de homeostase no corpo humano e na defesa contra agentes infecciosos. No entanto, em altas concentrações as EROs são importantes mediadores de danos às estruturas celulares (lipídios e membranas, proteínas e ácidos nucléicos) (Zahra

et al., 2021). Os resultados do estresse oxidativo nas células e tecidos, diz respeito a danos à membrana, fragmentação ou ligações cruzadas aleatórias de moléculas como DNA, enzimas e proteínas estruturais e até mesmo levar à morte celular induzida pela fragmentação do DNA e peroxidação lipídica (Zeb, 2020).

A produção cumulativa de EROs/ERNs por fatores endógenos ou exógenos é denominada estresse oxidativo e é comum para muitos tipos de doenças que estão ligadas ao desequilíbrio celular redox. Os efeitos danosos destas espécies químicas são equilibrados pela ação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (Ratnam et al., 2006).

Em situação de estresse oxidativo são geradas espécies reativas de oxigênio (EROs) como superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroxil (OH), radicais peroxil ( $ROO^{\cdot}$ ), óxido nítrico (NO) e o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) entre outras. Essas espécies reativas estão envolvidas em vias de reação complexas e diversas e às vezes formam moléculas e átomos com elétrons desemparelhados chamados radicais livres (Hameister et al., 2020).

Os principais mecanismos de defesas antioxidantes para proteger o organismo do ataque das espécies reativas de oxigênio são:

(a) anulação da formação de ERO através de inibição de enzimas ou quelação de elementos envolvidos no estresse oxidativo;

(b) sequestro de ERO pelos sistemas enzimáticos ou não enzimáticos, que impedem a continuação das reações em cadeia;

(c) reparação de biomoléculas oxidadas por ERO, especialmente lipídios, proteínas, enzimas, carboidratos e DNA em células e tecidos (Halliwell & Gutteridge, 1999). Algumas das defesas antioxidantes celulares são mostradas na Figura 1.

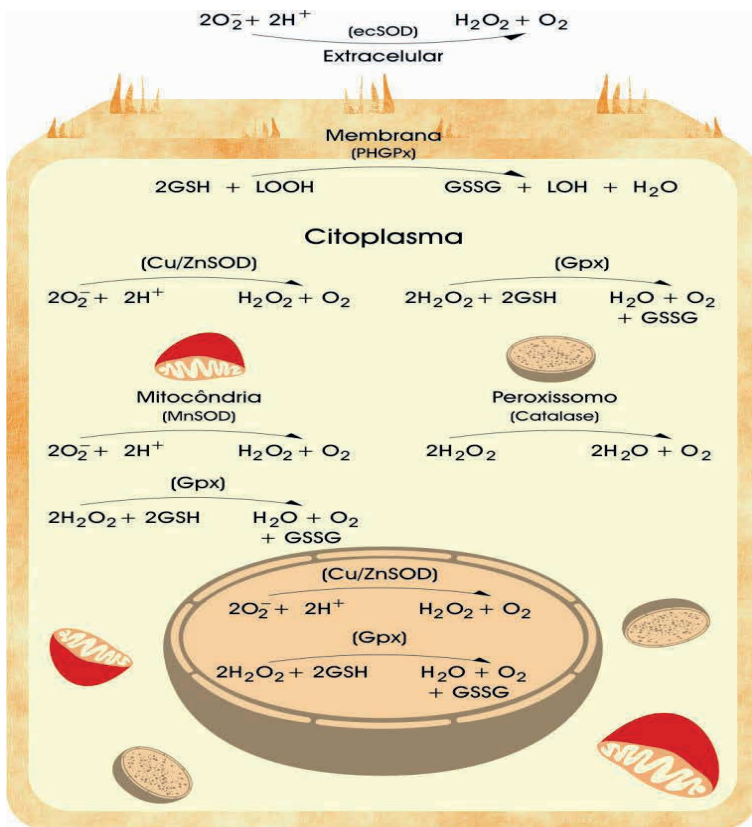


Figura 1: Principais vias endógenas de destruição enzimática das espécies reativas de oxigênio (ERO) (Adaptado de Engelhardt, 1999).

## COMPOSTOS FENÓLICOS NATURAIS E SEUS MECANISMOS COMO ANTIOXIDANTES

Os compostos fenólicos, metabólitos secundários de plantas, estão entre os antioxidantes naturais mais importantes. Essa propriedade dos compostos fenólicos é essencial para impedir o acúmulo de radicais livres, estes que exercem uma função importante na gênese de muitas doenças. A partir dessa classe de compostos, novos antioxidantes ou mesmo novos medicamentos são desenvolvidos para prevenir doenças ou danos provocados por espécies reativas.

Os fenólicos são caracterizados por ser um grupo de pequenas moléculas com uma variedade de esqueletos químicos possuindo pelo menos uma unidade fenólica e podem ser divididos em diferentes subgrupos com base em suas propriedades estruturais, como ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, cumarinas, lignanas, quinonas, estilbenos e curcuminóides representativos.

Os antioxidantes têm a habilidade de neutralizar os radicais livres, recebendo

ou doando elétrons para extinguir a condição desapareada do radical, extinguindo ou transformando-se em radicais livres menos perigosos. Desta maneira a atividade antioxidante dos compostos fenólicos pode ser principalmente atribuída a estrutura química ideal desta classe de metabolitos que facilita a forte capacidade de eliminação de radicais livres.

A relação entre estrutura e atividade antioxidante dos compostos fenólicos está relacionada com sua reatividade como agente doador de hidrogênio ou elétrons (Figura 2), agilidade de estabilizar e deslocar os elétrons desemparelhados e reatividades com outros antioxidantes (Rice-Evans; Miller; Paganga, 1997; Reis et al., 2007). A partir da doação de hidrogênio ou elétron de grupos hidroxila localizado no anel aromático ocorre a redução de agentes oxidantes como os radicais hidroxil, sequestro de radicais como o superóxido (Bhanja Dey et al., 2016; Zeb, 2020).

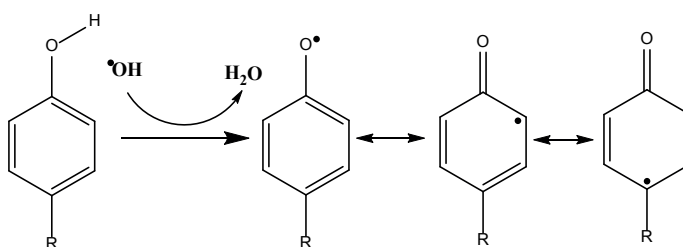


Figura 2: Sequestro de radical livre por composto fenólico (Adaptado de Bhanja Dey et al., 2016).

Os compostos fenólicos exercem um extraordinário papel na absorção e neutralização de radicais livres e algumas vezes agem como quelantes de metais (Figura 3) ou modulando a modulação a expressão de genes (Soobrattee et al., 2005), atuando na etapa de iniciação e propagação do processo oxidativo. Estas características são relacionadas principalmente ao processo de transferência de elétrons entre espécies químicas (átomos e/ou íons) de substâncias que reagem entre si, propriedades de óxido redução, bem como aos compostos intermediários, formados pela ação destes antioxidantes, relativamente estáveis devido à ressonância do anel aromático apresentado por estes compostos (Lu, 2010).

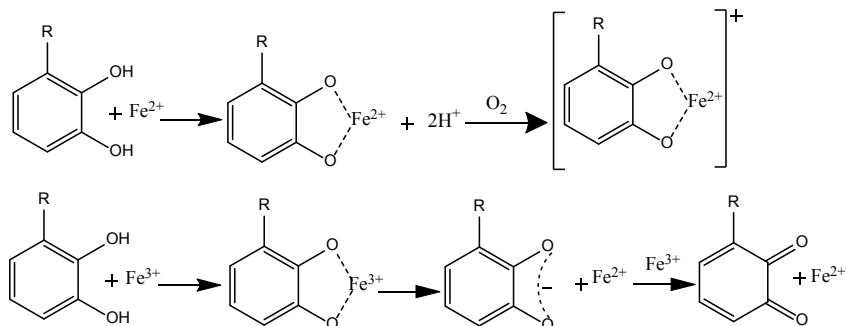


Figura 3: Mecanismo de quelação de metais de antioxidantes fenólicos



A habilidade de sequestrar radicais livres pelos compostos fenólicos depende da organização dos grupos funcionais sobre a estrutura nuclear do composto (Soobrattee et al., 2005). O potencial do efeito antioxidante dessa classe de compostos, relatado em várias publicações, está sujeito os seus esqueletos químicos (especificamente à presença e número de grupos hidroxila e aos efeitos de conjugação e ressonância, bem como aos três critérios de Bors nos flavonoides, por exemplo (Figura 4) (Bors; Michel; Stettmaier, 1997; Fraga, 2007).

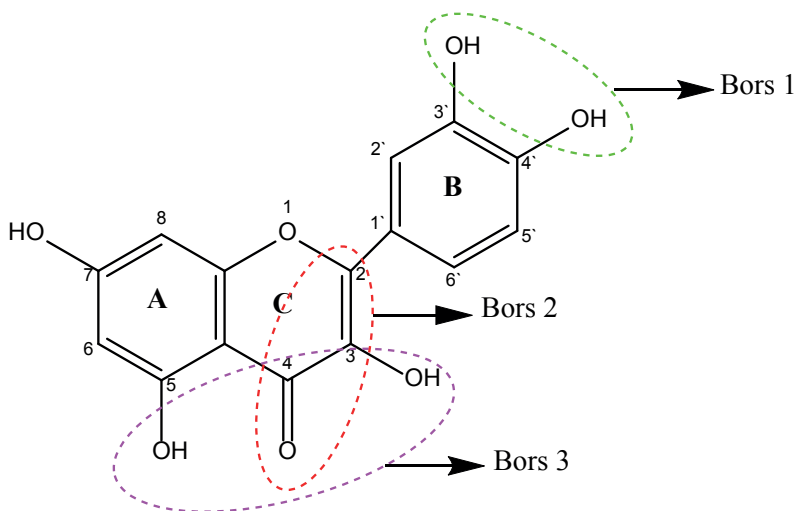


Figura 4: Sumarização dos três critérios de Bors (Platzer et al., 2021).

O critério 1 diz respeito aumento da estabilidade do radical resultante devido a presença do grupo catecol no anel B, o 2 está relacionado a facilidade de deslocalização de elétrons devido as ligações duplas em 2,3 e grupo 4-oxo no anel C e o 3 a deslocalização de elétrons via pontes de hidrogênio facilitada pela combinação dos efeitos dos grupos OH nas posições 3 e 5 grupos OH nos anéis A e C e grupo 4-oxo no anel C (Bors; Michel; Stettmaier, 1997).

Outro fato, que influencia a capacidade antioxidante de compostos fenólicos é o número e a configuração dos grupos hidroxil na molécula (Cheng et al., 2002). Em geral, a eficiência da atividade antioxidante dos fenóis está associada a presença de substituintes nas posições em orto e /ou para, e com a capacidade de doar os elétrons. O efeito estérico impede radicais fenólicos de acoplamento e, portanto, aumenta o número de sequestro de radicais peróxil (Rodrigues et al., 2006).

Os compostos fenólicos atuam modulando em células ao interagir com moléculas que causam danos aos diferentes sistemas celulares. Nestes casos, os mesmos agem induzindo a ativação da PKC (proteína quinase), regulando a enzima ciclo oxigenase-2 (COX-2) no processo inflamatório e a homeostase do cálcio (Soobrattee et al., 2005).

No entanto, é importante ressaltar que os compostos fenólicos, em determinadas condições, podem apresentar também atividade pró-oxidante (Boudet, 2007).

## **ANTIOXIDANTE NATURAIS DERIVADOS DAS FRUTAS COMO UMA ROTA PARA PREVENÇÃO DE DOENÇAS RELACIONADAS AO ESTRESSE OXIDATIVO**

A produção descontrolada de espécies reativas de oxigênio e os produtos resultantes de suas reações com biomoléculas e células contribuem para a etiologia de diversas patologias, entre as quais a mais relatada é o câncer (Caliri; Tommasi; Besaratinia, 2021; Wigner et al., 2021).

O conhecimento sobre a prevenção do câncer com a intervenção de antioxidante naturais baseia-se no fato que as frutas e os vegetais contêm antioxidantes e estão associados a baixas taxas de câncer naqueles que os consomem (Sharma; Mcclées; Afaq, 2017). Desta maneira comer frutas frescas constitui uma importante fonte de ingestão de nutrientes naturais, além disso, as frutas também podem ser fontes de diferentes produtos para consumo como vinho de frutas, suco de frutas, frutas em conserva entre outros.

As frutas são um excelente banco de fitoquímicos com ação antioxidantes, como os tocoferóis (vitamina E), ascorbato (vitamina C), carotenóides, compostos polifenólicos como flavonóides, ácidos fenólicos, antocianinas, proteínas e minerais (Pruteanu et al., 2023).

No contexto do estresse oxidativo, vários estudos pré-clínicos forneceram uma perspectiva abrangente sobre os flavonóides que podem ajudar a otimizar sua ação na prevenção e terapia das doenças (Ramos, 2008). Os flavonoides das frutas suprimem o câncer, modulando as atividades das enzimas eliminadoras de espécies reativas de oxigênio (ROS), induzem a autofagia excessiva ou prejudicando o fluxo de autofagia, principalmente nas células cancerígenas resistentes à apoptose (Zhang et al., 2021). Desencadeiam vias apoptóticas e regulam negativamente as vias de sinalização pró-inflamatórias (Slika et al., 2022), também possuem dupla ação em relação à homeostase das EROs, atuam como antioxidantes em condições normais e são fortes pró-oxidantes em células cancerígenas.

Em adição as frutas possuem diferentes corantes naturais com promissoras atividades biológicas (Lu et al., 2021). Esses corantes exercem papéis fundamentais no desenvolvimento das plantas e durante a fotossíntese, atraindo polinizadores e auxiliando na resistência a estresses bióticos e/ou abióticos (Chavan, 2016). Os principais pigmentos nas frutas compreendem carotenóides responsáveis pelas cores vermelho, amarelo e laranja (por exemplo tomate) os flavonoides que contribuem para a cor amarela (por exemplo, frutas cítricas) e as antocianidinas com o vermelho, roxo e azul (por exemplo, uva e mirtilo (Lu et al., 2021). Esses pigmentos têm poderosas atividades antioxidantes e múltiplos benefícios à saúde, como retardar o envelhecimento, reparar o sistema nervoso, anti-

aterogenicidade, anticancerígeno e anti-inflamatório (Blumfield et al., 2022). Desta maneira estes pigmentos naturais não são apenas antioxidantes poderosos, mas também trazem uma série de outros benefícios à saúde.

## REFERÊNCIAS

Braga, F. C. Paving New Roads Towards Biodiversity-Based Drug Development in Brazil: Lessons from the Past and Future Perspectives. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.31(5), p.505-518, 2021.

Bhanja Dey, T. et al. Antioxidant phenolics and their microbial production by submerged and solid state fermentation process: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 53, p. 60-74, jul. 2016.

Blumfield, M. et al. Should We 'Eat a Rainbow'? An Umbrella Review of the Health Effects of Colorful Bioactive Pigments in Fruits and Vegetables. **Molecules**, v. 27 (13), p. 4061, 24 jun. 2022.

Bors, W.; Michel, C.; Stettmaier, K. Antioxidant effects of flavonoids. **BioFactors**, v. 6 (4), p. 399-402, 1997.

Boudet, A. M. Evolution and current status of research in phenolic compounds. **Phytochemistry**, v. 68 (22-24), p. 2722–2735, nov. 2007.

Caliri, A. W.; Tommasi, S.; Besaratinia, A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108365, jan. 2021.

Chavan, U.D. **Plants Secondary Metabolites and Pigments**. Illustrated edition. Índia: Daya Publishing House, 2016.

Cheng, Z. et al. Study on the multiple mechanisms underlying the reaction between hydroxyl radical and phenolic compounds by qualitative structure and activity relationship. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10(12), p. 4067-4073, dez. 2002.

Chen, W.; Jia, Z.; Pan, M.H; Anandh Babu, P.V. Natural Products for the Prevention of Oxidative Stress-Related Diseases: Mechanisms and Strategies. *Oxid Med Cell Longev*, v. 2016, p. 4628502, jan. 2016a.

Chen, X.; Drew, J.; Berney, W.; Lei, W. Neuroprotective Natural Products for Alzheimer's Disease. *Cells*, v. 10(6) p.1309, may, 2021b.

Engelhardt, J. F. Redox-Mediated Gene Therapies for Environmental Injury: Approaches and Concepts. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 1(1), p. 5-27, mar. 1999.

Fraga, C. G. Plant polyphenols: How to translate their in vitro antioxidant actions to in vivo conditions. **IUBMB Life**, v. 59 (4-5), p. 308-315, jan. 2007.

Hameister, R. et al. Reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) and oxidative stress in arthroplasty. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 108 (5), p. 2073-2087, jul. 2020.

Hassan, W. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Potential of One Hundred Medicinal Plants. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17 (12), p. 1336-1370, mar. 2017.

- Gutteridge, J. M. C.; Halliwell, B. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000: A Historical Look to the Future. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 899 (1), p. 136-147, 25 jan. 2000.
- Jones, D. P. Radical-free biology of oxidative stress. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 295 (4), p. C849–C868, out. 2008.
- Kasote, D. M. et al. Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11(8), p. 982-991, 2015.
- Lü, J. et al. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 14 (4), p. 840-860, abr. 2010.
- Lu, W. et al. Antioxidant Activity and Healthy Benefits of Natural Pigments in Fruits: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22 (9), p. 4945, maio 2021.
- Marella, A. et al. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.21(1), p.1-12, jan, 2013.
- Masyita, A. et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. **Food Chemistry**, v. 19 (13), 100217, 2022.
- Nasim, N.; Sandeep, I. S.; Mohanty, S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. **The Nucleus**, v. 65 (3), p. 399-411, dez. 2022.
- Naeem, A.; Hu, P.; Yang, M.; Zhang, J.; Liu, Y.; Zhu, W.; Zheng, Q. Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives. *Molecules*, v.27(23), p. 8367, nov, 2022.
- Palhares, R. M. et al. Medicinal Plants and Herbal Products From Brazil: How Can We Improve Quality? **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, jan. 2021.
- Pérez-torres, I. et al. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22 (4), p. 1786, fev. 2021.
- Platzer, M. et al. How Does the Phenol Structure Influence the Results of the Folin-Ciocalteu Assay? **Antioxidants**, v. 10 (5), p. 811, maio 2021.
- Pruteanu, L.L. Bailey, D.S. Grădinaru, A.C. Jäntschi, L. The Biochemistry and Effectiveness of Antioxidants in Food, Fruits, and Marine Algae. **Antioxidants (Basel)**, v. 12 (4), p.860, apr. 2023.
- Ramos, S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signalling pathways. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 52(5), p. 507–526, maio 2008.
- Ratnam, D. V. et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **Journal of Controlled Release**, v. 113(3), p. 189-207, jul. 2006.
- Reis, Bruno Miguel Macedo da Silva. **Síntese de derivados de ácidos fenólicos e estudo da sua actividade antioxidante**. 2008. Tese de Doutoramento. Instituto Politécnico do Porto. Instituto Superior de Engenharia do Porto.

Rice-evans, C.; Miller, N.; Paganga, G. Antioxidant properties of phenolic compounds. **Trends in Plant Science**, v. 2(4), p. 152-159, abr. 1997.

Rodrigues, F. H. A. et al. Antioxidant activity of cashew nut shell liquid (CNSL) derivatives on the thermal oxidation of synthetic cis-1,4-polyisoprene. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17(2), p. 265-271, abr. 2006.

Sharma, P.; Mccllees, S.; Afaq, F. Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update. **Molecules**, v. 22 (1), p. 177, 24 jan. 2017.

Slika, H. et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112442, fev. 2022.

Soobrattee, M. A. et al. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 579 (1-2), p. 200-213, nov. 2005.

Wigner, P. et al. The Interplay between Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in Bladder Cancer Development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22 (9), p. 4483, abr. 2021.

About-enein, Y.; H.; Berczynski, P.; Kruk, I. Phenolic Compounds: the Role of Redox Regulation in Neurodegenerative Disease and Cancer. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13(3), p. 385-398, jan. 2013.

Zahra, K. F. et al. The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1-25, ago. 2021.

Zeb, A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44 (9), set. 2020.

Zhang, Z. et al. The Multifaceted Role of Flavonoids in Cancer Therapy: Leveraging Autophagy with a Double-Edged Sword. **Antioxidants**, v. 10 (7), p. 1138, jul. 2021.

# ALIMENTOS FUNCIONAIS PRESENTES NA MATA DOS COCAIS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA SÍNDROME METABÓLICA

Data de submissão:

Data de aceite: 01/10/2024

### **Deigiane de Lima Rocha**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Heloísa Ramos Silva**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Raylla Rafenna dos Santos Silva**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Marleide Coelho de Sousa**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Sabrina Maria de Moura Silva**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Laís Lima de Castro Abreu**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Stella Regina Arcanjo Medeiros**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

### **Joilane Alves Pereira-Freire**

Universidade Federal do Piauí – UFPI –  
Campus Picos-PI

**RESUMO:** A síndrome metabólica é uma patologia de origem multifatorial que é caracterizada por hipertensão arterial, resistência à insulina, níveis anormais de colesterol, circunferência de cintura aumentada, além de associar-se a dislipidemias e diabetes tipo I e II. Sabendo disso, o presente estudo teve o intuito de realizar um levantamento a respeito das propriedades terapêuticas de espécies presentes na mata dos cocais e seus efeitos sobre a síndrome metabólica. As espécies abordadas dizem respeito ao *Anacardium occidentale*(caju), *Caryocar brasiliense* (pequi) e *Mauritia flexuosa* L. (buriti), as quais apresentaram compostos bioativos como carotenóides, tocoferóis, vitaminas e outras substâncias biologicamente ativas que lhes conferem propriedades medicinais. O caju apresentou efeitos antioxidantes importantes na diminuição do estresse oxidativo verificado na síndrome metabólica, além disso, esteve ligado à melhora em perfis como a hipertensão arterial e diabetes mellitus. O pequi teve como efeitos a diminuição da glicemia de jejum em modelos animais, além de redução do colesterol e da gordura visceral. A literatura relaciona efeitos significantes do buriti sobre o controle dos níveis glicêmicos e lipídicos,

propiciando ações anti-inflamatórias e evidenciando sua atividade antioxidante. A partir disso, conclui-se que a mata dos cocais abriga espécies ricas em compostos biologicamente ativos (CBAs) e nutrientes de importância terapêutica sobre diversas patologias, em especial a síndrome metabólica, a qual pode ter seus impactos minimizados pelo consumo dos frutos oriundos dessa região.

## INTRODUÇÃO

É elevada a prevalência de síndrome metabólica (SM) no país, seu desenvolvimento é complexo e trata-se de um importante fator de risco para mortalidade precoce (MCCRACKEN *et al.*, 2018; SILVA-JUNIOR *et al.*, 2020). Atualmente, estudos indicam que a SM deriva da susceptibilidade genética, do padrão alimentar inadequado e do estilo de vida sedentário (SILVA *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2016). O padrão alimentar inadequado apresenta relação direta com o desenvolvimento da SM, pois favorece o surgimento de obesidade, que é fator de risco para a SM e predispõe ao desenvolvimento de outros fatores de risco para a síndrome, como o aumento da pressão arterial e a disfunção no metabolismo dos lipídios e da glicose (MENDES *et al.*, 2019).

A SM é uma causa cada vez mais comum internacionalmente de morbidade e mortalidade e tem sido associada a muitos fatores de risco, bem como a numerosos mecanismos fisiopatológicos postulados. Os mecanismos mais comumente descritos resultam em resistência à insulina, juntamente com um estado fisiológico pró-inflamatório, pró-trombótico e oxidativo de baixo grau (MCCRACKEN *et al.*, 2018). Portanto, a síndrome metabólica não se resume apenas a uma enfermidade de forma isolada, são alterações de funções metabólicas do corpo, comprometendo a saúde e o bem estar da população, essas alterações compreendem hipertensão arterial, obesidade na região abdominal, dislipidemias, e disfunção nos processos metabólicos da glicose (OLIVEIRA *et al.*, 2020; FRUCHTENGARTEN *et al.*, 2023).

A prevalência global da SM difere dependendo de fatores geográficos e sociodemográficos, bem como dos critérios diagnósticos utilizados. Esses critérios para diagnóstico de SM baseia-se na presença de três ou mais das alterações clínicas já citadas anteriormente (SBEM, 2011) e dentro das condições clínicas implicadas na etiologia da SM, tem-se a obesidade central, abdominal e a resistência à insulina.

Para o manejo clínico da SM, geralmente, é necessária uma terapia polifarmacêutica (SBEM, 2011); BARBALHO *et al.*, 2020) que causa efeitos colaterais e reduz a adesão do paciente. Por esta razão, encontrar uma estratégia terapêutica válida e alternativa, natural e livre de efeitos colaterais (AMORIM *et al.*, 2021), poderia representar uma ferramenta útil no combate à SM, incluindo o consumo de uma dieta equilibrada, contendo alimentos funcionais (SANTOS *et al.*, 2022). Neste contexto, a utilização de alimentos funcionais, e a suplementação de compostos bioativos naturais (NBCs), poderiam exercer efeitos benéficos ao tratamento e adesão (TURECK *et al.*, 2023; PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2023).

De fato, alimentos que podem agir no peso corporal, na pressão arterial e no controle do metabolismo da glicose, no dano endotelial, na melhora do perfil lipídico e no estresse oxidativo, proporcionando efeitos benéficos à saúde, por meio da prevenção de doenças são tidos como alimentos funcionais (SAFRAID *et al.*, 2022; TURECK *et al.*, 2023; SOUSA *et al.*, 2017), em decorrência das diversas propriedades terapêuticas, incluindo os efeitos antioxidantes (CEDRIM; BARROS; NASCIMENTO, 2018). Vale aqui enfatizar que a mata dos cocais, está entre as maiores áreas de vegetação nativa do Brasil e apresenta uma grande diversidade de frutos com propriedades funcionais, que desde muito tempo são usadas pela população local com o intuito de curar diferentes doenças, como buriti (PESSOA *et al.*, 2023; PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2023), caju (DHEERAJ; SRIVASTAVA; MISHRA, 2023) e pequi (GUITARRARA, 2022). Em virtude do exposto, o objetivo desta revisão é buscar na literatura científica, conhecer alimentos com propriedades funcionais presentes na mata dos cocais que apresentem um potencial efeito terapêutico sobre a síndrome metabólica.

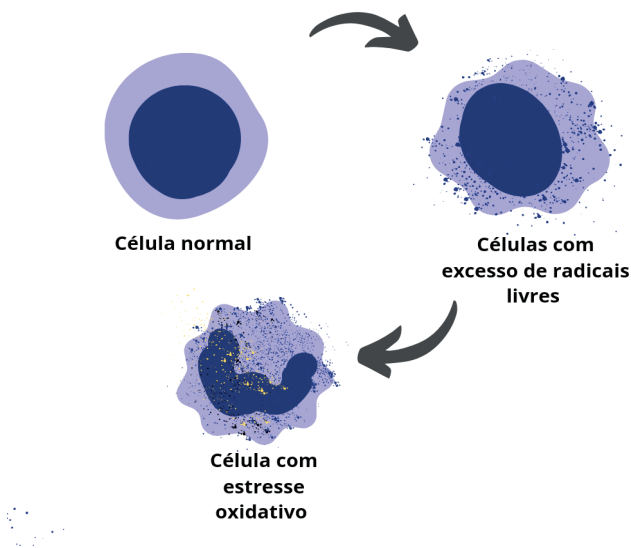
## **ESTRESSE OXIDATIVO, SÍNDROME METABÓLICA E AÇÃO DOS COMPOSTOS BIOATIVOS**

Os radicais livres de oxigênio e outras substâncias reativas de oxigênio (EROs) surgem de forma natural durante o processo metabólico celular aeróbico (BIELLI *et al.*, 2015). No entanto, quando a produção dessas substâncias supera os mecanismos de defesa antioxidante (Figura 1), é quando ocorre o estresse oxidativo (SINHA *et al.*, 2015). Essa condição desempenha um papel crucial no desenvolvimento de diversas doenças em seres humanos (RAJENDRAN *et al.*, 2014).

Os processos do estresse oxidativo envolvem a geração de moléculas reativas de oxigênio, comprometimento das funções das enzimas antioxidantes e redução dos níveis de antioxidantes não enzimáticos (SMITH *et al.*, 2013; BUKOWSKA *et al.*, 2022). Essa ocorrência surge devido a um excesso de radicais livres, que têm potencial para infligir danos oxidativos em variados órgãos e sistemas do organismo (PERRONE *et al.*, 2023).

Em conformidade, um estudo realizado por Silvestrini *et al.* (2023) destaca que o estresse oxidativo é um evento que, além de outras alterações prejudiciais ao organismo, pode ter como consequência a destruição de membrana celular e bloqueio da ação de enzimas. O estresse oxidativo desempenha um papel importante nas manifestações relacionadas à síndrome metabólica, que afeta a resistência à insulina (MANCINI *et al.*, 2015). O aumento da adiposidade induz inflamação e estresse oxidativo, que são precursores de diversas complicações associadas aos elementos da síndrome metabólica (MASENGA *et al.*, 2023).





**Legenda:** A célula normal representa uma célula saudável sob metabolismo aeróbico. O excesso de radicais livres, destacado na figura, é uma consequência direta do desequilíbrio em que a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) excede os mecanismos de defesa antioxidante. Essas espécies reativas de oxigênio em excesso têm o potencial de causar danos oxidativos, alterando a estrutura e função celular e resultando no desequilíbrio e na condição de estresse oxidativo.

Figura 1. Ilustração gráfica que apresenta a formação do estresse oxidativo na célula com excesso de radicais livres.

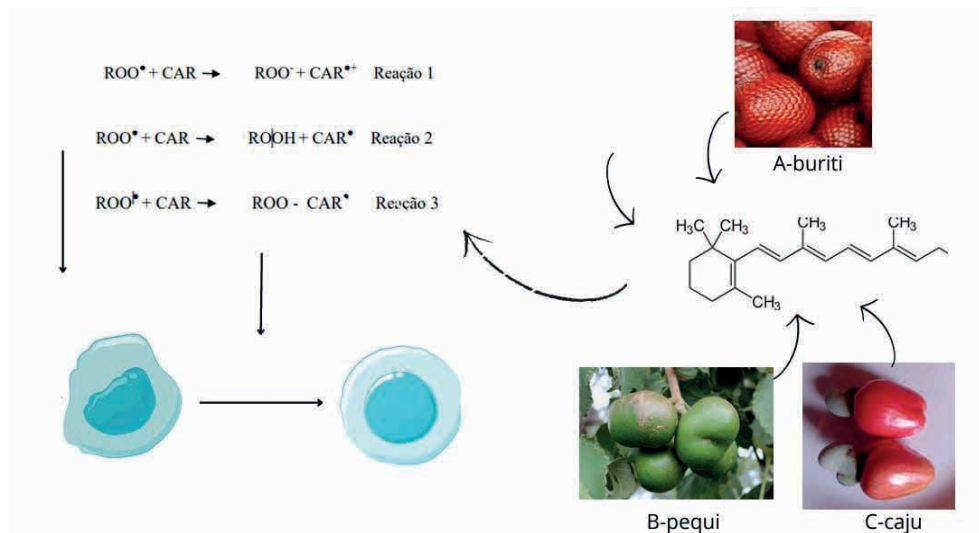
Fonte: Autores (2023)

A síndrome metabólica é uma combinação de fatores de risco ligados a problemas cardiovasculares e resistência à insulina, que costumam acontecer ao mesmo tempo. Esses fatores incluem pressão alta, desequilíbrio dos triglicerídeos e diminuição do colesterol HDL, aumento dos níveis de glicose quando em jejum e excesso de peso na região central do corpo (MCCRACKEN *et al.*, 2018; ALBERTI *et al.*, 2009). Além disso, a síndrome metabólica geralmente está ligada a problemas como ácido úrico elevado, doença renal crônica e distúrbios no sono, como a apneia obstrutiva (TURECK *et al.*, 2023; MCCRACKEN *et al.*, 2018), além de desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto de energia, influenciado pela genética, estilo de vida sedentário, dieta e microbiota intestinal (SAKLAYEN, 2018).

No que diz respeito ao diagnóstico de distúrbios relacionados à síndrome metabólica, estes são observados a partir de critérios que norteiam as investigações, incluindo análise da medida de circunferência da cintura, níveis da glicemia de jejum, de triglicerídeos, de HDL, colesterol e pressão arterial sistêmica (FAHED *et al.*, 2022). Para Noce *et al.* (2021) e Santos *et al.* (2022) os compostos bioativos desempenham um papel benéfico no tratamento da síndrome metabólica e suas condições associadas, como a regulação do peso corporal, aprimoramento do metabolismo de glicose e lipídios, controle da pressão

arterial, proteção da função endotelial e, por fim, diminuição do estado inflamatório crônico e do estresse oxidativo.

Dessa forma, há um interesse crescente na prevenção de doenças, com particular referência aos mecanismos de ação dos radicais livres que estão a expandir-se rapidamente porque são profundamente relevantes para a saúde e a doença e, portanto, para a qualidade de vida. Em relação à prevenção e tratamento, os compostos bioativos presentes em frutas, vegetais e grãos integrais têm o potencial de serem úteis ao combaterem os radicais livres (Figura 2) e atuarem positivamente em condições metabólicas (MALHI *et al.*, 2021).



**Legenda:** Os carotenóides, compostos presentes nos alimentos funcionais da mata dos Cocais (A - buriti, B - pequi e C - caju), ao combaterem as espécies reativas do oxigênio, podem interagir de três maneiras diferentes: transferência de elétrons; remoção de íons de hidrogênio ou remoção de espécies radicalares, respectivamente, reações 1, 2 e 3. Através dessa função antioxidante conseguem reduzir a extensão de injúria nuclear.

Figura 2. Ilustração gráfica demonstrando a ação antioxidante dos compostos bioativos no combate aos radicais livres.

Fonte: Autores (2023).

Cabe dizer que, as mitocôndrias são a principal fonte de EROs produzidas no nível celular e produzidas em diferentes processos endógenos e exógenos. O que se busca é sempre o equilíbrio e a redução da superprodução de radicais livres, que danificam macromoléculas como ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, conduzindo a danos nos tecidos e eleva os riscos de doenças crônicas e degenerativas (BIELLI *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2022). Assim, destaca-se o papel potencial da suplementação dietética de compostos biologicamente ativos, presentes nos alimentos funcionais existentes na mata dos cocais, ao combaterem as espécies reativas de oxigênio, interagindo por transferência de elétrons, remoção de íons de hidrogênio ou remoção de espécies radicais

respectivamente, reações 1, 2 e 3 (Figura 2) e por intermédio dessa função antioxidante conseguem reduzir a extensão de injúria nuclear.

## A MATA DOS COCAIS E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO

Nos últimos anos, muitas pesquisas têm sido conduzidas a partir dos benefícios de vários fitoquímicos presentes em frutos, sementes e demais vegetais, e os impactos significativos destes compostos sobre a saúde humana. Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado evidências de que antioxidantes de cereais, frutas e demais vegetais são os principais fatores que contribuem para a significativa redução da incidência de doenças crônicas não transmissíveis encontradas em populações cujas dietas são altas na ingestão desses alimentos (HANNINEVA, 2010). Nas frutas, além de vitaminas, carotenóides, destacam-se os compostos fenólicos, os quais têm se demonstrado que reduzem o risco de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, assim como alguns tipos de cancro (ABOUL-ENEIN *et al.*, 2013).

O Brasil apresenta uma das maiores diversidades de espécies frutíferas do mundo em função de sua vasta extensão territorial e ampla variação climática (IBRAF, 2010). A fruticultura no nordeste brasileiro constitui-se em uma atividade econômica bastante promissora, devido ao sabor e aroma exótico de suas frutas e à sua enorme diversificação (SILVA *et al.*, 2014). Essas espécies são de grande interesse para as agroindústrias e representam uma possível fonte de renda para a população local. Além disso, a presença de compostos bioativos em produtos alimentícios com potenciais benefícios é de interesse dos consumidores (RUFINO *et al.*, 2010).

A mata dos cocais merece atenção por parte de um olhar científico-tecnológico por ser considerada uma “mata de transição” e está localizada entre as florestas úmidas da Amazônia e o clima semiárido do sertão (caatinga), representando um dos ecossistemas brasileiros pertencentes aos biomas da Amazônia, a oeste, a Caatinga, a leste e Cerrado, ao sul, que possui flora diversificada e apresenta grande ocorrência de árvores e de palmeiras como o buriti, o cajueiro e outras, das quais se extraem atividade econômica importante para o desenvolvimento da região (SANTOS *et al.*, 2013; PIGATTO *et al.*, 2019).

Essa mata de transição é marcada por inverno seco e verão chuvoso, além disso, possui clima que oscila de acordo com o local, predominando equatorial úmido a oeste e semiárido a leste, com temperatura média anual de aproximadamente 26 °C. Encontra-se, precisamente, no Planalto do Maranhão-Piauí, ocupando parte dos estados do Maranhão, Piauí, Ceará, Pará e o norte do Tocantins (SANTOS-FILHO *et al.*, 2013). Dentre as espécies de árvores presentes, destaca-se economicamente e nutricionalmente ocaju (*Anacardium occidentale* L.), buriti (*Mauritia flexuosa*) e pequi (*Caryocar brasiliense*).

No contexto para o tratamento das condições clínicas da síndrome metabólica é importante fazer uso terapêutico de produtos de origem vegetal que contenham compostos

biologicamente ativos (CBAs) com propriedades funcionais (NONATO *et al.*, 2015; AQUINO *et al.*, 2023). Assim, em pesquisa realizada com co-produtos de frutos presente na mata dos cocais, a *M. flexuosa*, mostrou reduzir níveis de LDL, triglicerídeos, colesterol total e glicose (PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2018). Os autores mostraram que os co-produtos desse fruto possuem quantidades significativas de ácidos clorogênico e protocatecúico. Ambos, são capazes de reduzir a síntese de ácidos graxos inibindo a atividade da *hidroximetil glutaril coenzima A* (HMG-CoA redutase), que impacta no metabolismo lipídico e nos níveis de hormônios relacionados à obesidade, como leptina e adiponectina (AMORIM *et al.*, 2021).

Embora ricos em compostos bioativos com potenciais benefícios à saúde, alguns dos frutos existentes em abundância na mata dos cocais têm sido pouco explorados. Estudos sobre sua composição, compostos bioativos e efeitos do seu consumo na saúde também são escassos (AMORIM *et al.*, 2021; PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2018; AQUINO *et al.*, 2023). De modo que esse capítulo pretende abordar as principais características terapêuticas do caju, buriti e pequi, como destacados a seguir.

## Caju

O caju é um fruto tropical nativo do território brasileiro que pertence à família *Anacardiaceae* e ao gênero *Anacardium* (SRIVASTAVA; MISHRA, 2023). O caju é caracterizado como um pseudofruto, as árvores que o originam são chamadas de cajueiros, que possuem afinidade com o clima tropical brasileiro, baixas temperaturas geram repercussões negativas ao cultivo, pois interfere no surgimento das flores e dos frutos dessa planta. Quando se fala em tamanho, o cajueiro pode chegar a atingir até quarenta metros de altura. O período em que ocorre a formação dos frutos normalmente inicia-se em novembro podendo durar até o mês de janeiro. O cultivo de caju tem agregado de forma positiva a condição socioeconômica, principalmente de países subdesenvolvidos, como é o caso do Brasil, pelo grande potencial mercadológico e nutricional dos produtos derivados de caju (SOUSA *et al.*, 2021).

Os aminoácidos presentes na castanha de caju possuem amplo interesse científico, devido aos efeitos antioxidantes, aos efeitos sobre a alfa-amilase e como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona sendo importante para a alimentação e para o controle de algumas doenças, como o diabetes mellitus e a hipertensão arterial (ARISE *et al.*, 2021). A castanha de caju é fonte de ácidos graxos insaturados, considerados essenciais para a manutenção da saúde corporal. Aos ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) tem-se atribuído efeito benéfico sobre os níveis de colesterol total e LDL, e também sobre o aumento do HDL colesterol (WADI; FERRARI, 2017).

A castanha de caju também é rica em vários minerais, vitaminas e fitoquímicos que são indispensáveis para manutenção da boa saúde e podem alterar o risco para desenvolvimento de síndrome metabólica. Mas de um modo geral, pode-se usar as variadas partes do cajueiro, desde o caule, flores, folhas e os frutos, cada qual com uma

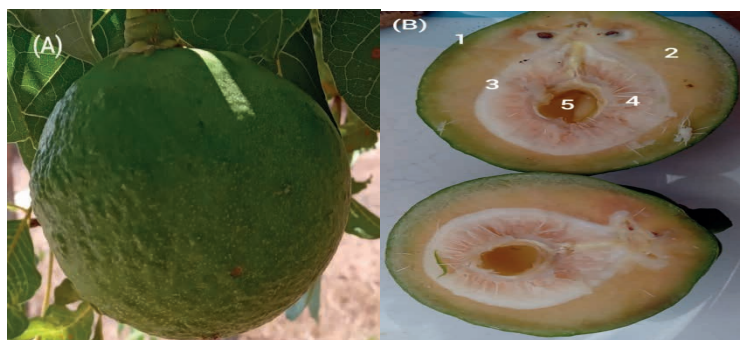
aplicação farmacológica distintas. Um ponto importante que deve ser chamado atenção é o fato de que já se observou diferença na composição química dos frutos em diferentes países (FUSCO *et al.*, 2020).

Uma das implicações associadas à síndrome metabólica é o aumento no estresse oxidativo que causa efeitos deletérios à saúde. Sendo assim, substâncias com potencial de neutralizar esses radicais livres vem ganhando cada vez mais espaço. Os polifenóis são exemplos de compostos com atividade antioxidante, estudos vêm tentando conhecer a quantidade de polifenóis presentes no caju. Existem relatos que a folha de caju é rica em compostos fenólicos, tanino, vitamina C, carotenóides e ácidos orgânicos, apresentando também potencial antioxidante considerável (SRICHOMPHU *et al.*, 2022).

## Pequi

O *caryocar brasiliense*, popularmente conhecido como pequi, é um fruto pertencente à família *Caryocaraceae* do qual se usam as folhas, sementes e óleos (VIEIRA; MARTINS, 2000). Encontrado no bioma cerrado, destacando-se o estado de Minas Gerais, essa espécie tem seu período de colheita entre os meses dezembro e janeiro (GEOCZE *et al.*, 2013). O pequizeiro pode atingir até 10 metros e seu fruto é importante na alimentação sendo um dos ingredientes típicos da culinária de algumas regiões (ALMEIDA; SILVA, 1994).

A estrutura do pequi é composta por uma casca dividida em uma porção externa e esverdeada (epicarpo) e uma interna e amarelada (mesocarpo). A polpa que possui coloração alaranjada ou amarelada e é chamada de endocarpo e em seu interior se encontra o tegumento da semente, uma porção dura, marrom e revestida por espinhos que se estendem até a polpa. No interior do fruto está localizado em coloração branca, o embrião e o endosperma (LEÃO *et al.*, 2017). A figura 3 descreve a estrutura externa (A) e interna (B) do pequi antes da maturação completa.



**Estrutura A:** parte externa do pequi. **Estrutura B:** parte interna do pequi composta por (1) Epicarpo do fruto. (2) mesocarpo. (3) endocarpo ou polpa. (4) tegumento da semente. (5) Porção da semente onde se depositam o embrião e o endosperma.

Figura 03. Ilustração gráfica de fruto presente na Mata dos Cocais da espécie *Caryocar brasiliense* (pequi) no estágio pré-maturação.

Fonte: Autores (2023)

Com relação ao aspecto econômico, o pequi tem seu uso descrito na produção de sabão e sabonetes, na alimentação familiar, tratamento médico e comercialização (PINTO *et al.*, 2016). Seus frutos podem ser destinados a fins comerciais e de utilização na indústria alimentícia. Em outro aspecto, as sementes são consideradas de difícil extração por conta de seu endocarpo espinhoso, no entanto, apresentam bom rendimento, o que as torna uma alternativa na produção de óleo e na utilização para alimentação humana e animal (ALVES *et al.*, 2014).

O óleo produzido a partir da polpa de pequi apresenta em sua composição ácidos graxos mirístico, palmítico, esteárico, araquidônico, palmitoléico oléico e linoléico, além de contar com a presença de compostos fenólicos (PESSOA, 2013). Com relação às folhas dessa árvore também se verificou uma quantidade significativa de compostos fenólicos, antocianinas e flavonoides, possuindo atividade antioxidante considerável (CRUZ *et al.*, 2022). A atividade antioxidante dessa espécie também pode ser verificada na porção da casca, pois a farinha produzida a partir da casca de pequi possui em sua composição carotenóides e compostos fenólicos que atuam contra radicais livres (BEMFEITO *et al.*, 2020).

Além disso, tendo em vista suas propriedades, um estudo feito com camundongos demonstrou que consumo de óleo de pequi desencadeou efeitos positivos tais como diminuição dos níveis de frutose e ácidos graxos de cadeia longa no intestino, além de melhorar sua absorção, contribuindo para diminuição da glicemia de jejum (EVANGELISTA-SILVA *et al.*, 2021). Em outro aspecto, um estudo realizado com camundongos suplementados com óleo de pequi verificou que o uso desse elemento contribuiu com a diminuição do colesterol, e que quando suplementados uma combinação de azeite e o óleo de pequi, os animais apresentam menor peso de gordura visceral (SILVA *et al.*, 2020).

## Buriti

A *Mauritia flexuosa* é uma palmeira pertencente à família *Arecaceae*, é comumente encontrada nos biomas Cerrado, Caatinga, Pantanal e Amazônia, com maior ocorrência na região nordeste e centro-oeste do país (SAMPAIO *et al.*, 2012), tendo maior prevalência nos estados do Maranhão, Goiás e Mato Grosso (GALDINO *et al.*, 2007). A palmeira possui folhas em formato de leque com uma coloração esverdeada, e costuma atingir entre 15 e 50 metros. A frutificação desta espécie ocorre entre os meses de dezembro e junho e dá origem a uma fruta de formato elíptico oval, com revestimento por um pericarpo de coloração vermelha escura. Sua polpa é empregada no preparo de sucos, geleias, vinhos e bebidas fermentadas (MORAIS *et al.*, 2022). A figura 4 descreve a porção externa do fruto (A) e a parte interna (B).

Seus frutos chegam a possuir tamanhos, formas e cores variadas, com os diversos morfotipos podendo ser comercializados sob diferentes denominações (ROJAS-RUIZ *et*

*al.*, 2001). A polpa do buriti corresponde a 18-30% do peso total do fruto (BARBOSA; LIMA; MOURÃO, 2010). Em relação a sua composição, a polpa apresenta quantidade significativa de carotenóides. De modo geral, os frutos do buriti são compostos por 20% de casca, 10 a 20% de mesocarpo, 10 a 20% de epicarpo e 40 a 45% de sementes (PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2018).

Importante ressaltar que o fruto da *Mauritia flexuosa* deve ser mais investigado cientificamente, com a perspectiva de se alcançar o desenvolvimento de novos produtos e/ou processos de interesse biotecnológico, pois é um fruto rico em lipídios e fitoquímicos (Figura 5), de diversas propriedades farmacológicas (PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2016; CÂNDIDO; SILVA; AGOSTINI-COSTA, 2015). Dessa forma, a composição do buriti apresenta compostos bioativos tais como ácidos graxos, carotenoides, principalmente betacaroteno e tocoferóis (AQUINO *et al.*, 2023), compostos fenólicos e vitamina E (ASSIS *et al.*, 2022).



Estrutura A: Fruto inteiro de buriti, em coloração vermelho-escura. Estrutura B: mesocarpo do fruto em coloração amarelo-alaranjada (polpa).

Figura 4. Ilustração gráfica de fruto presente na Mata dos Cocais da espécie *Mauritia flexuosa* (Buriti).

Fonte: Autores (2023)

Em um estudo com camundongos foi verificado que o uso de azeite extravirgem, óleo de buriti ou uma combinação de ambos resultaria em baixos índices de gordura, tendo como consequência a mitigação de ações inflamatórias e controle dos índices glicêmicos. Tal resultado se deve à composição dos óleos que contém ácidos graxos monoinsaturados e polinsaturados, bem como uma gama de fitoquímicos relevantes para o controle do estresse oxidativo (CARVALHO; ORLANDA, 2017) e prevenção de efeitos deletérios dos radicais livres.

Vale ainda ressaltar que o estudo de Aquino *et al.* (2023) avaliou o efeito antioxidante e hipolipemiante do óleo de buriti em ratos com sobrecarga de ferro e foi possível perceber que a elevação do estresse oxidativo em ratos com sobrecarga crônica de ferro foi associada à depleção de antioxidantes não enzimáticos e também enzimáticos (superóxido dismutase



e glutatona peroxidase) no fígado e no sangue. Contudo, a administração do óleo de buriti restaurou significativamente as atividades dos antioxidantes enzimáticos e contribuiu para atenuar os efeitos deletérios causados pela administração de  $\text{FeSO}_4$ , demonstrando o potencial antioxidante deste fruto da mata dos cocais (AQUINO *et al.*, 2023; AMORIM *et al.*, 2021). Outros estudos destacam que o balanço de ferro deve ser controlado a fim de satisfazer as demandas metabólicas e funcionais (OLIVEIRA *et al.*, 2020).



Figura 5. Compostos biologicamente ativos relacionados à síndrome metabólica (SM) e as possíveis aplicações na indústria de alimentos da *Mauritia flexuosa* (buriti), fruto presente na mata dos cocais.

Fonte: Autores (2023)

Precisa ser considerado que alguns estudos vêm apresentando a relevância do consumo de buriti, mostrando que os constituintes ativos presentes no óleo desta espécie apresentaram atividade anti-inflamatória e que atuaram na fase rápida e tardia da inflamação (BARBOSA *et al.*, 2010). E no estudo de Amorim *et al.* (2021) verificou-se no mesocarpo de buriti, alguns benefícios fisiológicos pela administração oral em camundongos e capacidade de modificar etapas bioquímicas e celulares da cascata inflamatória, indicando que suplementos dietéticos contendo esses frutos podem ser combinados com ferramentas farmacológicas para melhorar ou prevenir doenças inflamatórias, incluindo a síndrome metabólica.

Desse modo pontua-se que a polpa, a casca e sementes, bem como a farinha e óleo gerados a partir dessa espécie podem ser alternativas para formulações de produtos na indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética, sendo também consideradas interessantes do ponto de vista de composição química, pois sua polpa, casca, farinha e óleo são de bom rendimento e contém ácidos graxos de interesse comercial como o oléico, linoléico e linolênico (QUINTERO-ANGEL *et al.*, 2022). Nesse sentido, destaca-se ainda que existem



evidências que apontam as cascas da *M. flexuosa* como a porção de maior concentração de compostos bioativos com potencial antioxidante (PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2018; 2023).

Sendo assim, a exploração biotecnológica dos produtos de *Mauritia flexuosa* também pode contribuir para a biotecnologia sustentável, incluindo o uso de técnicas de processamento e conservação, como a liofilização, que ajudam a prolongar a vida útil dos frutos e subprodutos, preservando suas características alimentares e nutricionais (NEMZER B. *et al.*, 2018). Isso pode aumentar a disponibilidade desses produtos e gerar renda para as comunidades locais e regionais (PESSOA *et al.*, 2023; PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2022), favorecendo tanto a economia local, como ampliando as oportunidades de consumo de alimentos saudáveis e redução de patologias ou risco de doenças associadas à SM.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desse estudo observou-se a magnitude da mata dos cocais, sendo caracterizada como uma das maiores áreas de vegetação do território brasileiro, possuindo uma vasta e diversificada flora. Dos mais diversos tipos de espécies de plantas, derivam inúmeros nutrientes e compostos bioativos que podem exercer potencial terapêutico sobre vários processos patológicos. Neste capítulo, nos propusemos a estudar a influência do caju, pequi e buriti, frutos que podem ser encontrados na mata dos cocais e que possuem compostos bioativos com potencial positivo para atuar sobre a síndrome metabólica, uma condição de saúde complexa associada a diversos fatores de risco, como obesidade, resistência à insulina e dislipidemia.

O padrão alimentar inadequado exerce papel importante sobre o desenvolvimento da SM, logo, é importante conhecer as propriedades terapêuticas dos alimentos para melhorar as escolhas alimentares da população. Portanto, entender as propriedades terapêuticas dos alimentos, como o caju, pequi e buriti, pode desempenhar um papel crucial na melhoria das escolhas alimentares da população, com potencial para prevenir e tratar essa condição de saúde, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e bem-estar geral.

O caju é rico em inúmeros nutrientes, e compostos bioativos, apresentando efeito benéfico sobre a hipertensão arterial. Entretanto, sua ação sobre a SM ocorre devido ao seu importante efeito antioxidante. Uma vez que o estresse oxidativo é posto como o elo entre as doenças crônicas não transmissíveis. O pequi também apresenta um potencial antioxidante, principalmente na porção da casca, em virtude dos carotenóides e compostos fenólicos. Além do mais, sugere-se que o óleo de pequi contribua com a redução do colesterol, que é um fator de risco para a SM. Na mesma lógica dos outros frutos da mata dos cocais, o buriti tem em sua composição poderosos compostos antioxidantes que interagem com os radicais livres, prevenindo o estresse oxidativo.

Logo, ao final deste capítulo, foi possível enfatizar que os respectivos frutos citados, encontrados na mata dos cocais, devido ao seu alto valor nutricional apresentam potencial

terapêutico sobre a síndrome metabólica. Mais estudos biotecnológicos e de bioprospecção em recursos naturais são o ponto chave para encontrar métodos preventivos e terapêuticos para as doenças crônicas. Sendo fundamental a compreensão de todos os compostos presentes nesses frutos, e os seus potenciais farmacológicos para aumentar, inclusive o interesse econômico, farmacêutico e tecnológico das indústrias por essas matérias primas.

## REFERÊNCIAS

ABOUL-ENEIN, H. Y.; BERZYNSKI, D. X.; KRUK, I. **Phenolic compounds: the role of redox regulation in neurodegenerative disease and cancer**. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, v. 13, n. 3, p. 385-398, 2013.

ALBERTI, K. G. M. M.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; FRUCHART, J.-C.; JAMES, W. P. T.; LORIA, C. M.; JUNIOR, S. C. S. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

AQUINO, J. S.; BATISTA, C. S.; ARAÚJO-SILVA, G.; SANTOS, D. C.; BRITO, N. J. N.; LÓPEZ, J. A.; SILVA, J. A.; ALMEIDA, M. G.; PINCHEIRA, C. G.; MAGNANI, M.; PESSOA, D. C. N. P.; STAMFORD, T. L. M. **Antioxidant and Lipid-Lowering Effects of Buriti Oil (*Mauritia flexuosa*) Administered to Iron-Overloaded Rats**. Molecules, v. 28, n. 6, 2023.

ALMEIDA, S. P.; SILVA, J. A. **Pequi e buriti – importância alimentar para a população dos Cerrados**. Planaltina: Embrapa – CPAC, 1994.

ALVES, A. M.; FERNANDES, D. C.; SOUSA, A. G. O.; NAVES, R. V.; NAVES, M. M. V. Características físicas e nutricionais de pequis oriundos dos estados de Tocantins, Goiás e Minas Gerais. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 17, p. 198-203, 2014.

AMORIM, V. R.; RODRIGUES, D. C. N.; SILVA, J. N.; RAMOS, C. L. S.; ALMEIDA, L. M. N.; ALMEIDA, A. A. C.; PINHO-NETO, F. R.; ALMEIDA, F. R. C.; RIZZO, M. S.; PEREIRA-FREIRE, J. A.; FERREIRA, P. M. P. Mecanismos antiinflamatórios de frutas e subprodutos da *Mauritia flexuosa*, planta exótica com benefícios funcionais. **J Toxicol Saúde Ambiental A**, v. 84, n. 11, p. 441–57, 2021.

ASSIS, C. F. Nanoencapsulation of buriti oil (*Mauritia flexuosa* L.f.) in porcine gelatin enhances the antioxidant potential and improves the effect on the antibiotic activity modulation. **Plos one**, v. 17, n. 3, 2022

BARBALHO, E. V.; PINTO, F. J. M.; SILVA, F. R.; SAMPAIO, R. M. M.; DANTAS, D. S. G. Influência do consumo alimentar e da prática de atividade física na prevalência do sobrepeso/obesidade em adolescentes escolares. **Cadernos Saúde Coletiva [online]**, v. 28, n. 1, p. 12-23, 2020.

BARBOSA, R. I.; LIMA, A. D.; MOURAO JR, M. Biometria de frutos do buriti (*Mauritia flexuosa* L. f.-Arecaceae): Produção de polpa e óleo em uma área de savana em Roraima. Amazônia: **Ciência e Desenvolvimento**, v. 5, n. 10, p. 71-85, 2010.

BEMFEITO, C. M.; CARNEIRO, J. D. S.; CARVALHO, E. E. N.; COLI, P. C.; PEREIRA, R. C.; BOAS, E. V. B. V. Nutritional and functional potential of pumpkin (*Cucurbita moschata*) pulp and pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.) peel flours. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, p. 3920-3925, 2020.

BIELLI, A.; SCIOLI, M. G.; MAZZAGLIA, D.; DOLDO, E.; ORLANDI, A. Antioxidants and vascular health. **Life sciences**, v. 143, p. 209-216, 2015.

BUKOWSKA, B.; DUCHNOWICZ, P. Molecular mechanisms of action of selected substances involved in the reduction of benzo [a] pyrene-induced oxidative stress. **Molecules**, v. 27, n. 4, p. 1379, 2022.

CÂNDIDO, T. L. N.; SILVA, M. R.; AGOSTINI-COSTA, T.S. Bioactive compounds and antioxidant capacity of buriti (*Mauritia flexuosa* Lf) from the Cerrado and Amazon biomes. **Food Chemistry**, v. 177, p. 313-319, 2015.

SILVA-JÚNIOR, A. C.; CRUZ, D. P.; JUNIOR, E. V. S.; ROSA, R. S.; MOREIRA, R. M.; SANTOS, I. S. C. Repercussões da prevalência da síndrome metabólica em adultos e idosos no contexto da atenção primária. **Revista de Salud Pública** [online]. v. 20, n. 6, pp. 735-740, 2020.

CARVALHO, R. B.; NOBRE, R. S.; GUIMARAES, M. R.; TEIXEIRA, S. E. X. M.; SILVA, A. R. V. Fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. **Acta Paulista de Enfermagem** [online], v. 29, n. 4, p. 439-445, 2016.

CEDRIM, P. C. A. S.; BARROS, E. M. A.; NASCIMENTO, T. G. Propriedades antioxidantes do açai (*Euterpe oleracea*) na síndrome metabólica. **Brazilian Journal of Food Technology** [online], v. 21, e2017092, 2018.

CRUZ, J. E. R.; RIBEIRO, P. S.; FARISCO, F.; GOMES, M. S.; MORAIS, E. R. Composição de fenólicos, flavonóides, antocianinas, determinação da atividade antioxidante e comparação de métodos extrativos da folha e da casca de *Caryocar brasiliense*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 21, n. 1, p. 18-24, 2022.

CARVALHO, J. O.; ORLANDA, J. F. F. Heat stability and effect of pH on enzyme activity of polyphenol oxidase in buriti (*Mauritia flexuosa* Linnaeus f.) fruit extract. **Food chemistry**, v. 233, p. 159-163, 2017.

EVANGELISTA-SILVA, P. H.; PRATES, R. P.; LEITE, J. S. M.; MORENO, L. G.; GOULART-SILVA, F.; ESTEVES, E. A. Intestinal GLUT5 and FAT/CD36 transporters and blood glucose are reduced by a carotenoid/MUFA-rich oil in high-fat fed mice. **Life Sciences**, v. 279, p. 119672, 2021.

FAHED, G.; AOUN, L.; ZERDAN, M. B.; ALLAM, S.; BOUFRRAA, A.; ASSI, H. I. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 786, 2022.

FRUCHTENGARTEN, C.; CARNEIRO, J. C. L.; DE OLIVEIRA, G. R.; GUIMARÃES, S. M.; SANCHES, E. M. G.; BRUGNAROTO, L. O.; ARRUDA, D. F. D.; DE MORAIS, V. B. Cirurgia bariátrica na abordagem da síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde, [S.l.]**, v.3, p. 9741-9748, 2023.

FUSCO, R.; CORDARO, M.; SIRACUSA, R.; PERITORE, E. G.; GENOVESE, T.; D'AMICO, R.; CRUPI, R.; SMERIGLIO, A.; MANDALARI, G.; IMPELLIZZERI, D.; CUZZOCREA, R. D. P. Consumption of *Anacardium occidentale* L.(Cashew nuts) inhibits oxidative stress through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-kB pathways. **Molecules**, v. 25, n. 19, p. 4426, 2020.

GEOCZE, K. C.; BARBOSA, L. C. A.; FIDÊNCIO, P.; SILVÉRIO, F. O. Essential oils from pequi fruits from the Brazilian Cerrado ecosystem. **Food Research International**, v. 54, n. 1, p. 1-8, 2013.

GUITARRARA, Paloma. "Mata dos cocais". Brasil Escola, 2022. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/brasil/mata-dos-cocais.htm>. Acesso em: 13 out. 2023.

- HANHINEVA, K.; TÖRRONEN, R.; BONDIA-PONS, I.; PEKKINEN, J.; KOLEHMAINNEN, M.; MYKKÄNEN, H. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1365-1402, 2010.
- LEÃO, D. P.; FRANCA, A. S.; BASTOS, R.; COIMBRA, M. A. Physicochemical characterization, antioxidant capacity, total phenolic and proanthocyanidin content of flours prepared from pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.) fruit by-products. **Food Chemistry**, v. 225, p. 146-153, 2017.
- MALLHI, T. H.; RASHEED, M.; KHAN, Y. H.; ALZAREA, A. Bioactive compounds for the treatment of metabolic disorders. **Endocrine Disrupting Chemicals-induced Metabolic Disorders and Treatment Strategies**, p. 489-505, 2021.
- MANCINI, A.; MARTORANA, G. E.; MAGINI, M.; FESTA, R.; RAIMONDO, S.; SILVESTRINI, A.; NICOLOTTI, N.; MORDENTE, A.; MELE, M. C.; MIGGIANO, G. A. D.; MEUCCI, E. Oxidative stress and metabolic syndrome: Effects of a natural antioxidants enriched diet on insulin resistance. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 10, n. 2, 2015.
- MASENGA, S. K.; KABWE, L. S.; CHAKULYA, M.; KIRABO, A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p.7898, 2023.
- MCCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in dermatology**, v. 36, n. 1, p. 14-20, 2018.
- MORAIS, N. S.; PASSOS, T. S.; RAMOS, G. R.; FERREIRA, V. A. F.; MOREIRA, S. M. G.; FILHO, G. P. C.; BARRETO, A. P. G.; LEITE, P. I. P.; ALMEIDA, R. S.; PAULO, C. L. R.; FERNANDES, R.; SILVA, S. A. D.; NASCIMENTO, S. S. C.; JUNIOR, F. C. S.; ASSIS, C. F. Nanoencapsulation of buriti oil (*Mauritia flexuosa* L. f.) in porcine gelatin enhances the antioxidant potential and improves the effect on the antibiotic activity modulation. **Plos one**, v. 17, n. 3, 2022.
- MENDES, M. G.; NASCIMENTO, L. M.; GOMES, K. R. O.; MOREIRA-ARAÚJO, R. S. R.; RODRIGUES, M. T. P.; ARAÚJO, T. M. E.; FROTA, K. M. G. Prevalência de síndrome metabólica e associação com estado nutricional em adolescentes. **Cad. Saúde Coletiva [online]**, v. 27, n. 4, 2019.
- NEMZER, B.; VARGAS, L.; XIA, X.; SINTARA, M.; FENG, H. Phytochemical and physical properties of blueberries, tart cherries, strawberries, and cranberries as affected by different drying methods. **Food Chemistry**, v. 262, p. 242-250, 2018.
- NOCE, A.; LAURO, M. D.; DANIELE, F. D.; ZAITSEVA, A. P.; MARRONE, G.; BORBONI, P.; DANIELE, N. D. Natural bioactive compounds useful in clinical management of metabolic syndrome. **Nutrients**, v.13, n.2, p.630, 2021.
- OLIVEIRA, L. V. A.; SANTOS, B. N. S.; MACHADO, I. E.; MALTA, D. C.; VELASQUEZ-MELENDEZ, G.; FELISBINO-MENDES, M. S. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 25, n. 11, p. 4269-4280, 2020.
- OLIVEIRA, N.N.; MOTHÉ, C.G.; MOTHÉ, M.G.; DE OLIVEIRA, L.G. Cashew nut and cashew apple: a scientific and technological monitoring worldwide review. **Journal of food science and technology**, v. 57, n.1, p. 12–21, 2020.
- PIGATTO, A.; LOPES, M. A classificação dos biomas brasileiros em livros didáticos de biologia. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, n. 109, 2019.

PEREIRA-FRERE, J. A.; MEDEIROS, S. R. A.; AQUINO, J. D. S.; FEITOSA, C. M.; RAI, M. (Eds.). *Bioprospection of Co-products and Agro-industrial Wastes: A Sustainable Biotechnological Approach* (1st ed.). **CRC Press**, 2023.

PEREIRA-FREIRE, J. A.; AQUINO, J. S.; CAMPOS, A. R. N.; VIANA, V. G. F.; JÚNIOR, J. S. C.; SILVA, J. N.; MOURA, A. K. S.; CITÓ, A. M. G. L.; MOREIRA-ARAÚJO, R. S. R.; FROTA, K. M. G.; MEDEIROS, S. R. A.; FERREIRA, P. M. P. "Nutritional, Physicochemical and Structural Parameters of *Mauritia flexuosa* Fruits and By-Products for Biotechnological Exploration of Sustainable Goods." **Food technology and biotechnology** vol. 60, n.2, 2022.

PEREIRA-FREIRE, J. A.; OLIVEIRA, G. L. S.; LIMA, L. K. F.; RAMOS, C. L. S.; MEDEIROS, S. R. A.; LIMA, A. C. S.; TEIXEIRA, S. A.; OLIVEIRA, G. A. L.; NUNES, N. M. F.; AMORIM, V. R.; LOPES, L. S.; ROLIM, L. A.; COSTA-JÚNIOR, J. S.; FERREIRA, P. M. P. In vitro and ex vivo chemopreventive action of *Mauritia flexuosa* products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.

PERRONE, S.; LEMBO, C.; GIORDANO, M.; PETROLINI, C.; CANNAVÒ, L.; GITTO, E. Molecular mechanisms of oxidative stress-related neonatal jaundice. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, 2023.

PESSOA, M.L.S.B.; DUARTE, E.C.P.S.; GONÇALVES, T.B.; AMORIM, V.R.; ALMEIDA, L.M.N.; RAMOS, C.L.S.; FERREIRA, P.M.P.; PEREIRA-FREIRE, J.A. Biotechnological Applications of Flours and By-products of *Mauritia flexuosa* L. Fruits. In: PEREIRA-FREIRE, J.A.; MEDEIROS, S.R.A.; AQUINO, J.S.; FEITOSA, C.M.; RAI, M. *Bioprospection of Co-products and Agro-industrial Wastes: A Sustainable Biotechnological Approach*. 1ª Ed. New York: CRC Press, 2023. p. 41-57.

PESSOA, A. S. *Extração do óleo da polpa de pequi (Caryocar coriaceum) utilizando propano subcrítico e cossolventes*. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.

PINTO, L. C. L.; MORAIS, L. M. O.; GUIMARÃES, A. Q.; ALMADA, E. D.; BARBOSA, P. M.; DRUMOND, M. A. Traditional knowledge and uses of the *Caryocar brasiliense* Cambess.(Pequi) by "quilombolas" of Minas Gerais, Brazil: subsidies for sustainable management. **Brazilian Journal of Biology**, v. 76, p. 511-519, 2016.

QUINTERO-ANGEL, M.; MARTÍNEZ-GIRÓN, J.; ORJUELA-SALAZAR, S. Valorização agroindustrial da polpa e casca, semente, farinha e óleo de moriche (*Mauritia flexuosa*) do rio Bitá, Colômbia: uma fonte potencial de ácidos graxos essenciais. **Conv. Biomassa Bioref**, v. 13, p. 10789–10797, 2023.

RAJENDRAN, P.; RENGARAJAN, T.; OLIVER, E. Antioxidants and human diseases. **Clinica chimica acta**, v. 436, p. 332-347, 2014.

RUFINO, M. S. M.; FERNANDES, F. A. N.; ALVES, R. E.; BRITO, E. Free radical-scavenging behaviour of some north- east Brazilian fruits in a DPPH system. **Food Chemistry**, v. 114, p. 693-695, 2010.

ROJAS-RUIZ, R.; SALAZAR-JARAMA, C. F.; LLERENA-FLORES, C.; RENGIFO-SIAS, C.; OJANAMA-VÁSQUEZ, J.; MUNOZ-ISUIZA, V.; LUQUE-SALINAS, H.; SOLIGNAC-RUIZ, J.; TORRES-NORIEGA, D.; PANDURO-RUIZ, F. M. Industrialización primaria del aguaje (*Mauritia flexuosa* L.f.) em Iquitos (Perú). **Folia Amazónica**, Iquitos, v. 12, n. 1-2, p. 107-121, 2001.

SILVA, S. S.; SOUSA, J. B. M.; JÚNIOR, J. A. P.; CAMELO, V. F.; PINTO, G. T.; RODRIGUES, M.; SOUZA, E. P. **Mata dos cocaís**. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Ceará – Campus Umirim, 2023.

- SRIVASTAVA, D. A.; MISHRA, A. Mitigation of cashew apple fruits astringency. **Environmental sustainability (Singapore)**, p. 1-11, 2023.
- SILVA-JÚNIOR, A. C.; CRUZ, D. P.; JUNIOR, E. V. S.; ROSA, R. S.; MOREIRA, R. M.; SANTOS, I. S. C. Repercussões da prevalência da síndrome metabólica em adultos e idosos no contexto da atenção primária. **Revista de Salud Pública** [online]. v. 20, n. 6, pp. 735-740, 2020.
- SAKLAYEN, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 2, p. 1-8, 2018.
- SAMPAIO, M. B.; CARRAZZA, L. Roberto. **Manual tecnológico de aproveitamento integral do fruto e da folha do Buriti**. 2012.
- SANTOS-FILHO, F. S.; JÚNIOR, E. B. A.; SOARES, C. J. R. S. Cocais: zona ecotonal natural ou artificial? **Revista Equador**, v. 2, n. 1, p. 02-13, 2013.
- SILVESTRINI, A.; MEUCCI, E.; RICERCA, B.M.; MANCINI, A. Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 13, p. 10978, 2023.
- SINHA, N.; DABLA, P. K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. **Current hypertension reviews**, v. 11, n. 2, p. 132-142, 2015.
- SMITH, J.A.; PARK, S.; KRAUSE, J.S.; BANIK, N.L. Oxidative stress, DNA damage, and the telomeric complex as therapeutic targets in acute neurodegeneration. **Neurochemistry international**, v. 62, n. 5, p. 764-775, 2013.
- SOUSA, I. J. O.; ARAÚJO, S.; NEGREIROS, P. D. S.; FRANÇA, A. R. D. S.; ROSA, G. D. S.; NEGREIROS, F. D. S.; GONÇALVES, R. L. G. A diversidade da flora brasileira no desenvolvimento de recursos de saúde. **Revista Uningá, [S.l.]**, v.1, 2017.
- SOUSA, T. L. T. L.; SHINOHARA, N. K. S.; LIMA, G. S.; FURTADO, A. F. T. L.; MARQUES, M. F. F.; ANDRADE, S. A. C. Aspectos nutricionais do caju e panorama econômico da cajucultura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, 2021.
- SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Síndrome Metabólica. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/>. Acesso em: 17 out. 2023.
- SILVA, G. F.; MAGALHÃES, P. S. F.; JUNIOR, V. R. S.; MOREIRA, T. M. M.; Adesão ao tratamento anti-hipertensivo e ocorrência de Síndrome Metabólica. **Esc. Anna Nery**, v. 25, p.1-9, 2021.
- SANTOS, I. S. C.; ARAÚJO, W. A.; DAMACENO, T. O.; SOUZA, A. S.; BOERY, R. N. S. O.; FERNANDES, J. D. Intervenção educativa na qualidade de vida e conhecimento da síndrome metabólica. **Acta Paulista de Enfermagem [online]**, v. 35, 2022.
- SRICHOMPNU, P.; WATTANATHORN.; THUKHAM-MEE, W.; MUCHIMAPURA, S. Anxiety, Insomnia, and Memory Impairment in Metabolic Syndrome Rats Are Alleviated by the Novel Functional Ingredients from Anacardium occidentale. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, 2022.

SILVA, G. T.; FERNANDES, C. D. P.; HIANE, P. A.; FREITAS, K. C.; FIGUEIREDO, P. S.; INADA, A. C.; FILIÚ, W. F.; MALDONADE, I. R.; NUNES, A. A.; OLIVEIRA, L. C. S.; CAIRES, A. R. L.; MICHELS, F.; CANDIDO, C. J.; CAVALHEIRO, L. F.; ASATO, M. A.; DONADON, J. R.; FARIA, B. B.; TATARA, M. B.; CRODA, J. H. R.; POTT, A.; NAZÁRIO, C. E. D.; GUIMARÃES, R. C. A. Suplementação com óleo de polpa de Caryocar brasiliense cambess reduz colesterol total, LDL-c e Non-HDL-c em animais. **Molecules**, v. 25, n. 19, p. 4530, 2020.

TURECKT, C.; RETONDARIO, A.; SOUZA, A.M.; BARBOZA, B.P.; BRICARELLO, L.P.; ALVES, M.A.; VASCONCELOS, F.A.G. Ingestão de alimentos com ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 e síndrome metabólica em adolescentes de 12 a 17 anos: um estudo transversal baseado em escola. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 58, p. 178-185, 2023

VIEIRA, R. F.; MARTINS, M. V. M. Recursos genéticos de plantas medicinais do cerrado: uma compilação de dados. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 3, n. 1, p. 13-36, 2000.

WADI, J. M. L.; FERRARI, C. K. B. Conhecimento e consumo de alimentos funcionais por profissionais da estratégia de Saúde da Família de um município da Amazônia legal. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 11, n. 65, p. 304-312, 2017.

# TOXICIDADE RELACIONADO AOS PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COM AÇÃO NEUROFARMACOLÓGICA

*Data de submissão:*

*Data de aceite: 01/10/2024*

**Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva**

Universidade Federal do Piauí, UFPI,  
Teresina, Piauí.

**José Carlos Correia Lima da Silva Filho**

Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia do Ceará

**George Laylson da Silva Oliveira**

Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia de Mato Grosso

## INTRODUÇÃO

Os produtos naturais derivados de plantas têm sido amplamente explorados devido às suas potenciais propriedades neurofarmacológicas, oferecendo promessas terapêuticas para uma variedade de distúrbios neurológicos. No entanto, a segurança desses produtos, especialmente em relação à toxicidade, é uma preocupação crítica que deve ser abordada.

Ao longo dos milênios, a humanidade tem explorado o potencial

terapêutico das plantas medicinais para tratar uma variedade de enfermidades. As primeiras evidências remontam a cerca de 3000 aC, quando a flora era utilizada com propósitos terapêuticos, conforme descrito no livro *Pen Ts'ao*, atribuído ao chinês Shen Nung. Essa prática foi continuada por séculos, culminando no trabalho do botânico grego Pedânios Dioscórides, que enumerou cerca de 600 plantas medicinais em 78 dC. Um marco significativo ocorreu em 1803, quando o farmacêutico Friedrich W. A. Sertürner isolou a morfina da *Papaver somniferum*, marcando o início do processo de extração de princípios ativos de plantas (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

Atualmente, produtos de origem natural derivados de plantas medicinais são utilizados pela população de diversas maneiras, principalmente na forma tradicional, onde diferentes partes da planta, como folhas, flores, cascas do caule e raízes, são preparadas e aplicadas de várias formas para tratar uma ampla gama de doenças, incluindo disfunções gastrointestinais, problemas respiratórios,



diabetes, hipertensão e quadros inflamatórios (SOUSA et al., 2020; PEDROSO, ANDRADE, PIRES, 2021). Essa prática tradicional serviu como base para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos.

A química farmacêutica oferece três principais abordagens para a produção de fármacos: síntese pura, extração de produtos naturais e semissíntese (BARREIRO; FRAGA, 2015). Embora rotas sintéticas tenham surgido, os produtos naturais ainda desempenham um papel significativo na farmacoterapia, com mais de um terço de todos os medicamentos aprovados pela FDA e quase metade dos fármacos contra o câncer registrados desde a década de 1940 sendo produtos naturais ou derivados (BOY et al., 2018).

Os produtos naturais derivados de plantas medicinais representam uma alternativa viável para o tratamento de diversas patologias, sendo tão eficazes quanto medicamentos sintéticos (KLEIN et al., 2009). No entanto, é crucial exercer cautela na pesquisa e uso desses produtos, pois, embora vendam uma imagem de segurança, alguns compostos podem apresentar toxicidade em determinadas doses ou demonstrar teratogenicidade (SANTOS et al., 2018). Nesse contexto, este capítulo abordará a toxicidade dos produtos naturais derivados de plantas medicinais, com foco em testes *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos para avaliar sua segurança. Com o objetivo fornecer uma análise abrangente dos aspectos toxicológicos relacionados aos produtos naturais derivados de plantas com ação neurofarmacológica, destacando os desafios e as considerações importantes para sua utilização clínica.

## **ABORDAGEM HOLÍSTICA DA TOXICIDADE EM PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS**

O uso generalizado de plantas medicinais em diversas formas terapêuticas é uma prática ancestral que permeia culturas ao redor do mundo. Desde tempos remotos, as plantas têm sido utilizadas como fonte de medicamentos, proporcionando alívio para uma variedade de condições de saúde. No entanto, a popularidade e a disponibilidade desses produtos naturais não devem obscurecer os potenciais riscos associados ao seu uso.

A falta de conscientização sobre os efeitos tóxicos e as propriedades terapêuticas específicas das plantas medicinais é uma preocupação significativa. Estudos realizados em unidades básicas de saúde revelaram que muitos usuários desconhecem os possíveis efeitos adversos desses produtos, bem como a maneira correta de utilizá-los. Isso cria uma lacuna de informação que pode levar a consequências adversas para a saúde dos pacientes (BRUNING, MOSEGUI; VIANNA, 2012).

É essencial reconhecer que os produtos naturais derivados de plantas medicinais podem conter compostos ativos que, em concentrações elevadas ou em determinadas circunstâncias, podem ser prejudiciais à saúde humana. Estudos científicos têm demonstrado que esses produtos podem apresentar uma série de efeitos adversos, incluindo toxicidade aguda, citotoxicidade, genotoxicidade, mutagenicidade e

teratogenicidade (LOPES et al., 2017).

Diante dessas preocupações, a avaliação da toxicidade dos produtos naturais torna-se crucial para garantir a segurança dos pacientes. Essa avaliação é complexa e envolve uma variedade de abordagens, incluindo testes *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos.

Os testes *in vitro* desempenham um papel fundamental na triagem inicial de compostos quanto aos seus potenciais efeitos tóxicos. O ensaio de *Allium sepa*, por exemplo, permite a avaliação do potencial tóxico, genotóxico e mutagênico de extratos de plantas medicinais por meio da análise de células meristemáticas. Da mesma forma, o ensaio de *Artemia salina* (Leach) oferece uma abordagem rápida para avaliar a toxicidade aguda das amostras (BEZERRA; DINELLY; OLIVEIRA, 2016; SILVA et al., 2010).

Já os testes *in vivo* fornecem informações mais abrangentes sobre os efeitos dos produtos naturais no organismo. Os estudos de toxicidade aguda, subcrônica e crônica em animais são essenciais para identificar potenciais riscos à saúde, como alterações nos órgãos e sistemas, mutagenicidade, embriofetotoxicidade e carcinogenicidade (BEDNARCZUK et al., 2010).

É importante ressaltar que a interpretação dos resultados desses testes deve considerar uma série de fatores, incluindo características biológicas dos animais testados, concentração e forma do produto, efeitos específicos do tecido ou organismo humano e propriedades intrínsecas da substância. A padronização dos testes é essencial para garantir resultados confiáveis e comparáveis (CAZARIN; CORREA; ZAMBRONI, 2004).

Após a avaliação pré-clínica, os produtos naturais devem ser submetidos a ensaios clínicos para determinar sua segurança e eficácia em seres humanos. Esses ensaios são realizados em várias fases, cada uma com objetivos específicos, desde a avaliação inicial da segurança em voluntários saudáveis até a confirmação da eficácia terapêutica em pacientes com a doença-alvo (BORGES, 2013).

A análise dos resultados de pesquisa científica sobre o tema destaca a complexidade da toxicidade associada aos produtos naturais, enfatizando a importância de uma abordagem abrangente na avaliação de sua segurança. A compreensão desses efeitos é essencial para orientar a prática clínica e a pesquisa futura nessa área.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os produtos naturais derivados de plantas medicinais ofereçam promessas terapêuticas significativas, é essencial reconhecer os potenciais riscos associados ao seu uso. A avaliação abrangente da toxicidade desses produtos, por meio de uma combinação de testes *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos, é fundamental para garantir sua segurança e eficácia na prática clínica. Além disso, a educação dos pacientes sobre o uso correto e seguro desses produtos é crucial para minimizar os riscos à saúde e promover seu uso responsável.

Apesar do potencial terapêutico dos produtos naturais derivados de plantas com ação neurofarmacológica, a toxicidade continua sendo uma preocupação significativa que deve ser abordada de forma abrangente. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos subjacentes à toxicidade desses produtos e desenvolver estratégias de avaliação mais eficazes. A compreensão dos riscos associados aos produtos naturais é fundamental para garantir sua utilização segura e eficaz na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2015. 608 p.

BEDNARCZUK, V. O.; VERDAM, M. C. S.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Testes *in vitro* e *in vivo* utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica**, v. 11, n. 2, p. 43-50, 2010.

BEZERRA, C. M.; DINELLY, C. M. N.; OLIVEIRA, M. A. S. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso de malva-santa (*Plectranthus barbatus* - Lamiaceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 4, p. 220-228, 2016.

BOY, H. I.; RUTILLA, A. J. H.; SANTOS, A. K.; TY, A. M. T.; YU, A. I.; MAHBOOB, T.; TANGPOONG, J.; NISSAPATORN, V. Recommended Medicinal Plants as Source of Natural Products: A Review. **Digital Chinese Medicine**, v. 1, p. 131-142, 2018.

BORGES, M. Ensaio Clínico em Medicamentos. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, v.24, p. 57-63, 2013.

BRUNING, M. C.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.

CAZARIN, C. C. K.; CORREA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.3, p. 289-299, 2004.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

LOPES, J. R. G.; SANTOS, J. R. S.; MEDEIROS, M. A.; CAMPOS, É. M.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T. Reproductive losses caused by the ingestion of *Poincianella pyramidalis* in sheep. **Toxicon**, v. 138, p. 98-101, 2017.

SANTOS, J. R. S.; LOPES, J. R. G.; MEDEIROS, M. A.; CAMPOS, E. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Embryonic mortality and abortion in goats caused by ingestion of *Poincianella pyramidalis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1259-1263, 2018.

SALEHI, B.; KONOVALOV, D. A.; FRU, P.; KAPEWANGOLO, P.; PERON, G.; KSENIJA, M. S.; CARDOSO, S. M.; PEREIRA, O. R.; NIGAM, M.; NICOLA, S.; PIGNATA, G.; RAPPOSELLI, S.; SESTITO, S.; KUMAR, N. V. A.; CÁDIZ-GURREA, M. L.; SEGURA-CARRETERO, A.; MISHRA, A.P.; SHARIFI-RAD, M.; CHO, W.C.; TAHERI, Y.; SETZER, W.N.; SHARIFI-RAD, J. *Areca catechu*-From farm to food and biomedical applications. **Phytotherapy Research**, v.11, p. 1-19. 2020.

SILVA, L. L.; HELDWEIN, C. G.; REETZ, L. G. B.; HÖRNER, R.; MALLMANN, C.A.; HEINZMANN, B. M. Composição química, atividade antibacteriana *in vitro* e toxicidade em *Artemia salina* do óleo essencial das inflorescências de *Ocimum gratissimum* L., Lamiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 700-705, 2010.

SOUSA, L. M. S.; SANTOS, B. N. G.; MEDEIROS, M. G. F.; LIMA, I. B. C.; SANTOS-FILHO, F. S.; SANTANA, A. C. S. G. V.; MORENO, L. C. G. A. I.; NUNES, L. C. C. *Poincianella pyramidalis* (Tul) L.P. Queiroz: a review on traditional uses, phytochemistry and biological-pharmacological activities. **Journal of Ethnopharmacology**.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n.2, p. 289-306, 2006.

VIEIRA, G. T.; OLIVEIRA, T. T.; MONTEIRO, L. P.; KANASHIRO, M. M.; COSTA, M. R.; PEREIRA, W. L. Atividade citotóxica do extrato de *Croton urucurana* Baill contra linhagens de células leucêmicas humanas U937 e THP1. **Ciência e Natura**, v, 39, n. 3, p. 512-519, 2017.

**GEORGE LAYLSON DA SILVA OLIVEIRA** - possui graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Piauí IFPI (2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí UFPI com a orientação do prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas, doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí UFPI com orientação inicial do prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas e posteriormente com a orientação da Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida. Realiza estágio de Pós-Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI com supervisão do Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes. Atualmente é professor do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico, área Biologia, com dedicação exclusiva do Campus São Vicente - IFMT e professor dos Programas de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos (PPGCTA) e de Pós-graduação em Química Tecnológica e Ambiental (PPGQTA) no Campus Cuiabá-Bela. Atuou como coordenador do Programa de Residência Pedagógica RP/CAPES no Campus Avançado de Guarantã do Norte - IFMT. Líder do grupo de pesquisa LEPTOX-F (Laboratório de Ensino e Pesquisa em Toxicologia e Farmacologia) que desenvolve estudos de toxicidade e farmacologia em modelos in vitro, in silico e in vivo a fim de identificar e prever potenciais efeitos nocivos para os seres humanos, animais domésticos e de fazenda, bem como visa à elucidação dos mecanismos de ação de agentes farmacêuticos, princípios ativos de alimentos e da biodiversidade brasileira e de resíduos e subprodutos da cadeia produtora de alimentos, agroquímicos ou defensivos agrícolas. Tem experiência na área de Propriedade Intelectual, Produtos Naturais, Farmacologia, Genética e Toxicologia, com ênfase em Neurofarmacologia e Genética Toxicológica, estudando principalmente alterações histopatológicas e neuroquímicas de compostos antioxidantes naturais e sintéticos obtidos de plantas medicinais/alimentos em modelos animais de depressão, ansiedade, epilepsia.

**ANA PAULA DOS SANTOS CORREIA LIMA DA SILVA** - Pós-Doutorado em Biotecnologia. Doutora em Biotecnologia. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Piauí. Especialista em Microbiologia Clínica pelo Centro Universitário do Maranhão. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Piauí.

# PRODUTOS NATURAIS

com implicações na  
Farmacologia

- 🌐 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
✉ [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)  
📷 @atenaeditora  
📘 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

Volume II



# PRODUTOS NATURAIS

com implicações na  
Farmacologia

🌐 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
✉ [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)  
📷 @atenaeditora  
📘 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

Volume II



**Atena**  
Editora  
Ano 2024