



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIANA CARDOSO OSHIRO

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA, ANTITUMORAL E EFEITOS
INIBITÓRIOS DA INFLAMAÇÃO AGUDA DO EXTRATO ETANÓLICO DAS
FOLHAS DE *DRIMYS BRASILIENSIS* EM CAMUNDONGOS SWISS (*MUS
MUSCULUS*)**

RECIFE

2023

MARIANA CARDOSO OSHIRO

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA, ANTITUMORAL E EFEITOS INIBITÓRIOS
DA INFLAMAÇÃO AGUDA DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE *DRIMYS*
BRASILIENSIS EM CAMUNDONGOS SWISS (*MUS MUSCULUS*)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Profa. Dra. Ivone Antônia de Souza

RECIFE

2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

O82a Oshiro, Mariana Cardoso.
Avaliação da toxicidade aguda antitumoral e efeitos inibitórios da inflamação aguda do extrato etanólico das folhas de *drimys brasiliensis* em camundongos swiss (*mus musculus*) / Mariana Cardoso Oshiro – 2023.
95 p.

Orientadora: Ivone Antônia de Souza
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2023.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Fitoterapia. 2. Toxicidade. 3. Anti-inflamatórios. 4. Antineoplásicos. Souza, Ivone Antônia de (orientadora). II. Título.

615 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 258)

MARIANA CARDOSO OSHIRO

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA, ANTITUMORAL E EFEITOS INIBITÓRIOS
DA INFLAMAÇÃO AGUDA DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE *DRIMYS*
BRASILIENSIS EM CAMUNDONGOS SWISS (*MUS MUSCULUS*)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Aprovada em: __04__ / __08__ / 2023__.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Ivone Antônia e Souza (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Daniel Tarciso Martins Pereira (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Rômulo Carlos Dantas da Cruz (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dra. Karine da Silva Carvalho (Examinador Externo)
Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia da Paraíba

À Katya.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Dra. Ivone Antônia de Souza, pela sua gentileza em me orientar e acolher durante todo o período do meu doutorado. Esse foi um momento de intensa aprendizagem acadêmica e pessoal. Minha estadia em Recife foi extremamente gratificante, e sou imensamente grata a todos que abriram portas, cruzaram meu caminho e contribuíram para a minha história. Quero expressar minha gratidão à Universidade Federal do Pernambuco e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pelas oportunidades acadêmicas que me foram oferecidas. Também gostaria de agradecer à Capes pelo apoio financeiro, sem o qual a realização deste doutorado teria sido impossível.

Agradeço especialmente aos dedicados colegas do Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental (LAFAC): Rômulo, Marília, Raíra, Marcela, Fernanda, Helimarcos, Jonathas, Celso, Marcilene, Manuela, Niedja, Alícia e Atílio, pela parceria e colaboração dentro do laboratório. Também sou grata aos colegas Karine, Jorge, Alisson, Gerson e Simone, que contribuíram para o desenvolvimento deste projeto.

À sorte que tive de conhecer e compartilhar moradia e momentos de lazer aos domingos na praia com meu amigo Julyan, expresso minha gratidão. Agradeço também aos amigos Talita, Karla, Caique e Rafaela pelas experiências compartilhadas e pelos momentos felizes vividos no bairro da Várzea. Ao amigo Leandro, que tive o prazer de reencontrar em João Pessoa e que me recebeu de forma tão generosa em sua casa, expresso minha sincera gratidão.

Gostaria de expressar meu profundo agradecimento aos amigos de longa data que estiveram ao meu lado durante toda essa trajetória, mesmo estando distantes. Marcas, Murilo, Dani, Panda, Vítor e Mona, vocês estiveram presentes nessa trajetória, me visitando e abrindo suas casas para me receber em momentos especiais. Sou imensamente grato pela amizade sincera e constante.

Também não posso deixar de agradecer aos amigos geógrafos Mizu, Jaq, Gabi, Felipe e Paulo. Vocês foram fundamentais no início e no incentivo dessa jornada acadêmica. Sem a ajuda e inspiração que recebi de cada um de vocês, esse caminho jamais teria sido trilhado.

À minha querida mãe, Ivanete, dedico minha mais profunda gratidão por todo o amor e cuidado que dedicou a mim ao longo dos anos. Agradeço também à minha tia Ivete e ao Tomaz por todo o apoio. Ao meu pai Olavo, ao meu irmão Jonas, e à minha irmã Juliana, agradeço o carinho e incentivo que sempre me deram.

Ao André, meu companheiro de vida, com quem estou trilhando uma jornada amazônica repleta de desafios e amor. A vida se tornou mais doce e prazerosa ao seu lado. Agradeço também à nova família que ganhei com você, Cecília, Ricardo e Ana, por todo o carinho que me têm demonstrado.

“Não me iludo. Tudo permanecerá do jeito que tem sido. Transcorrendo, transformando. Tempo e espaço navegando todos os sentidos. Tempo rei, ó, tempo rei, ó, tempo rei. Transformai as velhas formas do viver. Ensinai-me, ó, pai, o que eu ainda não sei. Mãe Senhora do Perpétuo, socorrei” (GIL, GILBERTO, 1984).

RESUMO

O gênero *Drimys*, pertencente à Família botânica Winteraceae, é amplamente reconhecido e valorizado. Suas espécies têm sido utilizadas na medicina popular para tratar diversos problemas de saúde, como dores gástricas, dor de dente e anemia. Em certas localidades, as folhas secas e as bagas dos frutos são empregadas como condimentos devido ao seu sabor apimentado. O estudo tem como objetivo avaliar o perfil fitoquímico, toxicidade aguda e as atividades anti-inflamatórias e antitumoral do extrato etanólico das folhas de *Drimys brasiliensis* em camundongos albinos (*Mus musculus*). Neste estudo, foi realizada a análise do perfil fitoquímico do extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* por cromatografia de camada delgada e realizada a quantificação de compostos fenólicos e flavonóides. A toxicidade aguda foi avaliada utilizando o método OECD 423, administrando uma dose de 2000 mg/kg em camundongos albinos Swiss. Além disso, foi investigado a atividade anti-inflamatória por meio de modelos experimentais de edema de pata, peritonite e bolsão de ar, e realizado um ensaio antitumoral utilizando o modelo de sarcoma 180. A análise cromatográfica revelou a presença das antocianidinas, compostos fenólicos, cumarinas, derivados antracênicos, mono/sesqui/diterpenos, naftoquinonas, saponinas e triterpenos. O extrato etanólico demonstrou majoritariamente compostos fenólicos (52,30%) e flavonoides (3,55%). Também foi observado uma baixa toxicidade nos roedores, com uma DL₅₀ superior a 2000 mg/kg. No ensaio de bolsão de ar, o extrato etanólico apresentou inibição de leucócitos (39,80%), (64,05%) e (76,91%) nas doses testadas de 50, 100 e 200 mg/kg, respectivamente. Adicionalmente, verificou-se que no ensaio de peritonite o extrato apresentou inibição de leucócitos (48,46%), (56,38%) e (77,05%) e inibição de neutrófilos (43,68%), (60,00%) e (64,21%) nas doses testadas de 50, 100 e 200 mg/kg, respectivamente. No modelo de edema de pata, as concentrações de 100 mg/kg e 200 mg/kg foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$) do controle negativo. No modelo de sarcoma, a dose de 300 mg/kg resultou em uma inibição tumoral de 64,33%. O extrato etanólico obtido das folhas de *D. brasiliensis* evidenciou atividade anti-inflamatória principalmente nas doses de 100 e 200 mg/kg e antitumoral na dose de 300 mg/kg, as quais podem ser atribuídas à presença de marcadores sesqui-terpenos, reconhecidos por sua capacidade de exercer tais efeitos terapêuticos. Adicionalmente, o extrato revelou um teor significativo de compostos fenólicos sendo estes os compostos majoritários. Foi observada baixa toxicidade do extrato de *D. brasiliensis*, o que reforça a segurança no consumo das folhas corroborando com sua utilização tradicional. Em vista desses resultados promissores, é necessário realizar estudos adicionais para compreender melhor a biodisponibilidade e a farmacocinética do extrato vegetal.

Palavras-chave: fitoterapia; toxicidade; anti-inflamatórios; antineoplásicos.

ABSTRACT

The genus *Drimys*, belonging to the Winteraceae botanical family, is widely recognized and valued. Its species have been used in folk medicine to treat various health problems, such as gastric pain, toothache and anemia. In certain localities, the dried leaves and berries of the fruit are used as condiments due to their peppery taste. The study aims to evaluate the phytochemical profile, acute toxicity, anti-inflammatory and antitumor activities of ethanolic leaf extract of *Drimys brasiliensis* in Swiss albino mice (*Mus musculus*). In this study, the phytochemical profile of the ethanolic leaf extract of *D. brasiliensis* was analyzed by thin-layer chromatography and phenolic and flavonoid compounds were quantified. Acute toxicity was evaluated using the OECD 423 method, administering a dose of 2000 mg/kg in Swiss albino mice. Furthermore, it was investigated the anti-inflammatory activity through experimental models of paw edema, peritonitis and air pouch, and performed an antitumor assay using the 180 sarcoma model. Chromatographic analysis revealed the presence of anthocyanidins, phenolic compounds, coumarins, anthracene derivatives, mono/sesqui/diterpenes, naphthoquinones, saponins and triterpenes. The ethanolic extract mostly showed phenolic compounds (52,30%) and flavonoid (3,55%). It was also observed low toxicity in rodents, with an LD₅₀ greater than 2000 mg/kg. In the air pouch assay, the ethanolic extract showed leukocyte inhibition (39,80%), (64,05%) and (76,91%) at the tested doses of 50, 100 and 200 mg/kg, respectively. Additionally, it was found in the peritonitis assay, that the ethanolic extract showed leukocytes inhibition (48,46%), (56,38%), (77,05%) and neutrophils inhibition (43,68%), (60,00%) and (64,21%) at the tested doses of 50, 100 and 200 mg/kg, respectively. In the paw edema model, concentrations of 100 and 200 mg/kg were statistically different ($p < 0.05$) from the negative control. In the sarcoma model, the dose of 300 mg/kg resulted in a tumor inhibition of 64.33%. The ethanolic extract obtained from the leaves of *D. brasiliensis* showed anti-inflammatory activity mainly at doses of 100 and 200 mg/kg and antitumor activity at a dose of 300 mg/kg, which can be attributed to the presence of sesquiterpene markers, recognized for their ability to employ such therapeutic effects. Additionally, the extract revealed a significant content of phenolic compounds, these being the majority compounds. Low toxicity of the *D. brasiliensis* extract was observed, which reinforces the safety of consuming the leaves, corroborating their traditional use. In view of these promising results, further studies are needed to better understand the bioavailability and pharmacokinetics of the plant extract.

Keywords: phytotherapy; toxicity; antiinflammatories; antineoplastic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Indivíduos dos gêneros <i>Drimys</i> , <i>Takhtajania</i> e <i>Pseudowintera</i> pertencentes a família Winteraceae.	20
Figura 2– Fotografias dos tumores retirados dos animais do grupo controle negativo e grupo tratado com a dose de 200 mg/kg do extrato de folhas de <i>D. brasiliensis</i>	48
Quadro 1 – Sistema eluente e padrão utilizados na prospecção fitoquímica do extrato etanólico de folhas de <i>D. brasiliensis</i>	32
Gráfico 1 – Variação do volume da pata dos camundongos (<i>Mus musculus</i>) no modelo de edema de pata.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Avaliação hipocrática dos sinais estimulantes do SNC em camundongos albinos Swiss submetidos aos tratamentos com água destilada e extrato etanólico das folhas de <i>D. brasiliensis</i> na dose de 2000 mg.kg ⁻¹	39
Tabela 2- Avaliação hipocrática dos sinais relacionados ao SNA em camundongos albinos Swiss submetidos à toxicidade aguda do extrato etanólico de folhas de <i>D. brasiliensis</i> na dose de 2000 mg.kg ⁻¹	41
Tabela 3– Outros comportamentos observados em camundongos albinos Swiss submetidos ao tratamento com água destilada e com o extrato etanólico de folhas de <i>D. brasiliensis</i> na dose de 2000 mg.kg ⁻¹	42
Tabela 4- Resultados do consumo de ração e água dos animais tratados com água destilada e tratados com o extrato etanólico de folhas de <i>D. brasiliensis</i>	43
Tabela 5 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos camundongos do grupo tratado com água destilada e do grupo tratado com extrato etanólico de folhas de <i>D. brasiliensis</i>	43
Tabela 6 – Efeito do extrato etanólico das folhas de <i>D. brasiliensis</i> na migração leucocitária na inflamação aguda no modelo do bolsão de ar.....	46
Tabela 7 – Efeito do extrato etanólico das folhas de <i>D. brasiliensis</i> na migração de leucócitos e neutrófilos na inflamação aguda no modelo de peritonite.	47
Tabela 8 – Inibição tumoral dos tratamentos com extrato etanólico das folhas de <i>D. brasiliensis</i> e a droga de referência metotrexato.	48
Tabela 9 – Peso dos órgãos e tumores dos animais tratados com solução salina, metotrexato e tratados com extrato etanólico de folhas de <i>D. brasiliensis</i>	49
Tabela 10 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos camundongos do grupo controle e grupo tratado com extrato etanólico das folhas de <i>D. brasiliensis</i>	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animal
CL ₅₀	Concentração Letal Mediana
DL ₅₀	Dose Letal mediana
ERC1	Espécie reativa de cloro
ERN	Espécie reativa de nitrogênio
ERO	Espécie reativa de oxigênio
HCC	Carcinoma hepatocelular
IFN α	Interferon α
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-1 β	Interleucina 1 β
IC ₅₀	Concentração Inibitória Média
mGluR	Receptores Metabotrópicos de Glutamato
NF-kB	Fator nuclear kB
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão Fosfato Salino
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
T24	Tipo de célula de Carcinoma de Fígado
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
Th1	Linfócitos tipo T
U-138 MG	linhagem celular de glioblastoma

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3.	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	FAMÍLIA WINTERACEAE	19
3.2	USO POPULAR DAS ESPÉCIES DE <i>DRIMYS</i>	20
3.3	FITOQUÍMICA	21
3.4	ATIVIDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS	23
3.4.1	Espécie <i>Drimys andina</i>	23
3.4.2	Espécie <i>Drimys angustifolia</i>	24
3.4.3	Espécies <i>Drimys beccariana</i>	24
3.4.4	Espécie <i>Drimys brasiliensis</i>	25
3.4.5	Espécie <i>Drimys granadensis</i>	26
3.4.6	Espécie <i>Drimys piperita</i>	27
3.4.7	Espécie <i>Drimys winteri</i>	27
3.5	TOXICIDADE	30
3	MÉTODO	32
3.1	MATERIAL BOTÂNICO	32
3.1.1	Coleta e Identificação do Material Vegetal	32
3.2	EXTRAÇÃO E RENDIMENTO	32
3.3	PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E ANÁLISE QUANTITATIVA DE POLIFENÓIS E FLAVONOIDES	32
3.4	ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS	34
3.5	AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA	34
3.5.1	Análise estatística	35
3.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA	35
3.6.1	Edema de pata induzido por carragenina	35
3.6.1.1	Análise estatística	35
3.6.2	Peritonite	35
3.6.2.1	Análise Estatística	36

3.6.3	Bolsão de ar.....	36
3.6.3.1	Análise Estatística	37
3.7	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL	37
3.7.1	Análise Estatística	37
3.8	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
3.8.1	Extração e Rendimento.....	38
3.8.2	Prospecção Fitoquímica e Análise Quantitativa de Polifenóis e Flavonóides	38
3.8.3	Toxicidade	39
3.8.4	Avaliação da Atividade Anti-inflamatória.....	44
3.8.4.1	Edema de pata	44
3.8.4.2	Bolsão de ar.....	45
3.8.4.3	Peritonite.....	46
3.8.5	Atividade Antitumoral.....	48
4.	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APENDICE A - ESTUDOS PUBLICADOS SOBRE AS FITOQUÍMICA, ATIVIDADES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS DAS ESPÉCIES DO GÊNERO <i>DRIMYS</i> (WINTERACEAE).	64
	APENDICE B – ARTIGO PUBLICADO: <i>DRIMYS</i> (CATAIA, CANELO, QUIEBRA-MUELAS): UMA REVISÃO LITERÁRIA SOBRE SUA FITOQUÍMICA, ATIVIDADES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS.....	71
	APÊNDICE C – CAPÍTULO DE LIVRO: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE <i>DRIMYS BRASILIENSIS</i> MIERS SOBRE <i>AEDES AEGYPTI</i>.....	72
	ANEXO A- EXSICATA UFP 85343 DA ESPÉCIE <i>Drimys brasiliensis</i>	90
	ANEXO B- AUTORIZAÇÃO DE ACESSO AO PATRIMÔNIO GENÉTICO CGEN – IBAMA.....	91
	ANEXO C - AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA ANIMAL	95

1. INTRODUÇÃO

A inflamação desempenha um papel fundamental no microambiente tumoral e é considerada um dos principais fatores contribuintes para a carcinogênese (Huang *et al.*, 2022). O desequilíbrio no processo de óxido-redução causado pelo excesso de radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio (ERO), nitrogênio (ERN) e cloro (ERCl), favorece a transformação de células normais em tumorais (Neganova *et al.*, 2021). A ativação da resposta imune e a produção de citocinas, interleucinas e fatores de crescimento modulam a sinalização celular, promovendo o crescimento do tumor (He; Karin, 2011). Além disso, as células tumorais podem se apropriar de vias e mecanismos do processo inflamatório para impulsionar sua proliferação (Dranoff; Fearon, 2013).

Estudos recentes têm revelado a presença de bactérias e fungos colonizando células tumorais, acrescentando mais um elemento ao complexo microambiente tumoral (Baek, 2022). A combinação de infecção e inflamação desempenha um papel no desenvolvimento de certos tipos de câncer, como o câncer gástrico associado à infecção crônica por *Helicobacter pylori* e o carcinoma hepatocelular (HCC) relacionado à infecção crônica pelas hepatites virais (Shawki *et al.*, 2018).

Abordagens terapêuticas inovadoras têm surgido como alternativas aos tratamentos invasivos e não seletivos. Como exemplo, as estratégias terapêuticas que não visam apenas as células cancerígenas, mas também influenciam o microambiente tumoral, têm a capacidade de modular a resposta imune e interagir com a microbiota tumoral (Bujak *et al.*, 2019). Dentre essas abordagens, os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido considerados potenciais candidatos na prevenção e tratamento do câncer, uma vez que, alguns apresentam atividade antitumoral, além de um potente efeito anti-inflamatório (Ramos-Inza *et al.*, 2021). As plantas medicinais também demonstram um potencial semelhante, pois muitas espécies possuem atividades antitumorais e anti-inflamatórias (Fiorentino *et al.*, 2018), inclusive algumas espécies utilizadas popularmente no tratamento do câncer (Ochwang'i *et al.*, 2018; Teodor *et al.*, 2020).

Drimys brasiliensis é uma espécie arbórea pertencente à família Winteraceae e nativa do Brasil. Essa planta é encontrada em matas de altitude e ciliares, em terrenos brejosos e bem drenados, sendo registrada desde o Nordeste (Bahia) até o Sul do país (Rio Grande do Sul) (Flora Do Brasil, 2023; Tropicos, 2023). Popularmente conhecida como "cataia", "casca de anta", "canela-amarga", "para-tudo" e "caá-tuya", há relatos de que povos indígenas observaram

a “anta” (*Tapirus americanus*) se alimentando da casca dessa espécie quando doente, justificando o nome popular dado à planta (Mariot *et al.*, 2010). Na medicina popular, o uso das folhas e cascas de *D. brasiliensis* é relatado para o tratamento de problemas gástricos, como dores intestinais, cólicas e prisão de ventre, entre outros. Além disso, a planta é considerada antiescorbútica, sudorífica e estimulante contra o desgaste físico e mental (Lorenzi; Matos, 2002).

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil fitoquímico, a toxicidade aguda e as atividades anti-inflamatórias e antitumoral do extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* em camundongos albinos swiss (*M. musculus*).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil fitoquímico, bem como as atividades anti-inflamatórias, antitumoral e toxicidade aguda do extrato etanólico das folhas de *Drimys brasiliensis*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis*;
- Realizar *screening* fitoquímico do extrato das folhas de *D. brasiliensis*;
- Realizar a quantificação de fenóis totas e flavonoides do extrato das folhas de *D. brasiliensis*;
- Realizar o ensaio de toxicidade aguda por via oral e determinar a DL₅₀ do extrato das folhas de *D. brasiliensis* em camundongos albinos swiss (*Mus musculus*);
- Realizar os ensaios de peritonite, bolsão de ar e edema de pata para avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato das folhas de *D. brasiliensis* em camundongos albinos swiss (*Mus musculus*);
- Realizar o ensaio de atividade antitumoral do extrato das folhas de *D. brasiliensis* em camundongos albinos swiss (*Mus musculus*).

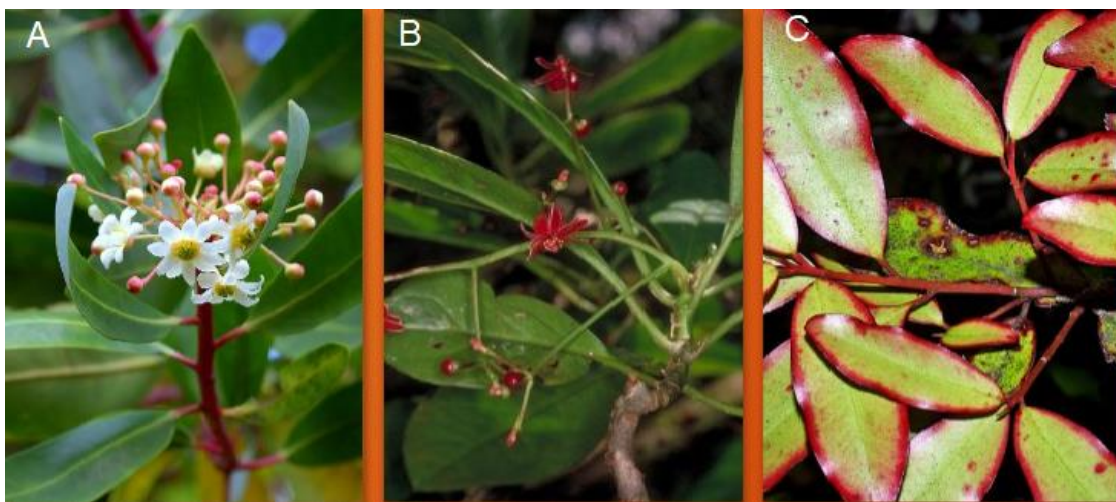
3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 FAMÍLIA WINTERACEAE

Winteraceae é uma das famílias mais primitivas das espécies de angiospermas, grupo de plantas produtoras de flores e frutos, e contém em sua taxonomia os gêneros: *Belliolum*, *Brymis*, *Bubbia*, *Drimys*, *Exospermum*, *Pseudowintera*, *Takhtajania*, *Tasmannia*, *Tetrathalamus* e *Zygogynum*, distribuídas pelas regiões da Mesoamérica, Sul América, Oceania, África e Ásia (Tropicos, 2023). Estudos morfológicos das plantas da família Winteraceae demonstram em suas folhas, a presença de estômatos obstruídos com grânulos compostos de cutícula e cera. Esses grânulos formam uma barreira física e servem como uma camada protetora contra a perda de água e proteção contra a radiação solar. Essa característica modifica a aparência das folhas, deixando-as com aspecto esbranquiçado na reflexão da luz, característica ausente em alguns indivíduos como os pertencentes aos gêneros *Takhtajania* e *Tasmannia* (Feild *et al.*, 2000).

A principal característica da família Winteraceae é a ausência de elementos de vasos condutores. Ao invés disso, o sistema vascular da família é composto por traqueídeos posicionados periféricamente em relação ao tronco. A presença de traqueídeos e tampões estomáticos sugerem adaptações morfológicas às mudanças climáticas desde o período Cretáceo, cerca de 145,5 milhões a 65,5 milhões de anos atrás. A ausência de vasos condutores é o responsável pela longevidade da família e desempenhou papel importante para sobrevivência, abundância e distribuição ecológica das espécies em florestas úmidas e montanhosas e em áreas de clima tropical e subtropical registradas até os dias de hoje (Feild; Brodribb; Holbrook, 2002). As espécies da família Winteraceae possuem valor socioeconômico e potencial farmacológico, por isso é importante a preservação dos diversos biomas e o incentivo ao manejo sustentável das populações naturais (Mariot; Mantovani; Reis, 2014).

Figura 1 - Indivíduos dos gêneros *Drimys*, *Takhtajania* e *Pseudowintera* pertencentes a família Winteraceae.



Fonte: Modificado de Berry, 2021. Legenda: As folhas de *Drimys winteri* (A), *Takhtajania perrieri* (B) e *Pseudowintera colorata* (C).

As espécies pertencentes a família Winteraceae possui ampla distribuição territorial, como por exemplo as espécies do gênero *Drimys* dominantes das regiões da Mesoamérica e Sul América (Tropicos, 2023). As espécies do gênero *Drimys* possuem boa adaptação em áreas de regeneração, com tendencia a aumento do número de seus indivíduos, demonstrando a importância da preservação dos biomas naturais para impedir o desaparecimento desta espécie medicinal (Duarte *et al.*, 2019). Sabe-se que, as espécies desta família podem estar em risco com o avanço do desmatamento e consequentemente a redução da área de biomas, como por exemplo regiões de Floresta Ombrófila Mista da Mata Atlântica (CNCFlora, 2023).

3.2 USO POPULAR DAS ESPÉCIES DE *DRIMYS*

No Brasil, popularmente, a planta é conhecida por diversos nomes, tais como "cataia", "casca de anta", "canela-amarga", "para-tudo" e "caá-tuya" (Lorenzi; Matos, 2002). Suas folhas e cascas são utilizadas na medicina popular para tratar problemas gástricos, como dores intestinais, cólicas e prisão de ventre, além de serem consideradas antiescorbúticas, sudoríficas e estimulantes físicas e mentais (Simões *et al.*, 1986). No caso específico da espécie *D. winteri*, seu uso popular envolve a decocção de 10 g de cascas ou folhas secas em água, consumida duas vezes ao dia até a redução dos sintomas (Matos, 1989).

O gênero *Drimys* é reconhecido no Chile, onde é comumente denominado "canelo" ou "palo de ají". Na medicina tradicional desse país, a decocção da casca da planta é utilizada para

tratar sarna e doenças de pele que afetam o gado, ocasionando a perda de pelos e a hiperqueratinização da região afetada (CDBP, 2023).

Por sua vez, na Colômbia, a *Drimys granadensis* é empregada na medicina tradicional para aliviar dores gástricas, sendo popularmente conhecida como "canelo de páramo" (Gaviria *et al.*, 2011). De maneira similar, nas práticas populares da Costa Rica, as folhas da planta são mastigadas para aliviar dores de dente, sendo conhecida como "quiebra muelas" (Salcedo *et al.*, 2019). No sudeste Asiático, na região da Papua Ocidental, a *Drimys piperita* é tradicionalmente utilizada como tônico e estimulante do organismo, sendo popularmente conhecida como "akway" (Pratiwi *et al.*, 2018).

3.3 FITOQUÍMICA

O gênero *Drimys* é reconhecido pela expressão de metabólitos secundários, sendo os terpenos e os flavonóides classes de compostos que se destacam. Os sesquiterpenos são os principais marcadores fitoquímicos do grupo de terpenos (Jahangeer *et al.*, 2021). Essas substâncias são responsáveis pelas atividades biológicas, sabor picante e aroma característico das espécies do gênero *Drimys* (Yang *et al.*, 2020). Como apontado por Vichniewski; Kulanthaivel; Herz, (1986) os primeiros compostos terpênicos, isolados da casca de *D. winteri*, foram denominados drimenol, isodrimeninol e polygodial, também conhecidos como sesquiterpênos drimanos.

Estudos realizados por Limberger *et al.* (2007) mostraram que o composto drimenol foi encontrado no óleo essencial de *Drimys angustifolia* e *D. brasiliensis*, sendo predominante nas cascas dos caules (26,2%) do que nas folhas (1,4%). Por outro lado, em pesquisa realizada por Lago *et al.* (2011), foi observado que as folhas de *D. brasiliensis* apresentaram predomínio dos sesquiterpenos drimanos em relação à casca.

Outro estudo, relacionado a espécie *D. granadensis* identificou no fruto verde a presença dos sesquiterpenos germacreno-D e drimenol (Ciccio *et al.*, 1997). O germacreno-D é um sesquiterpeno presente nos óleos essenciais de muitas espécies medicinais, e é precursor metabólico para formação de outros sesquiterpenos, estando também presente tanto em *D. granadensis* quanto em *D. brasiliensis* (Bülow; König, 2000).

A análise do extrato hexânico das cascas de *Drimys andina* por cromatografia gasosa detectou a presença dos sesquiterpenos drimenol e poligodial (Muñoz-Concha *et al.*, 2007). Além disso, a análise do óleo essencial da casca de *D. winteri* identificou 56 componentes com

alta concentração de alfa-cubebeno e alfa-pineno (Barrero *et al.*, 2000) Além desses compostos, os monoterpenos da análise do óleo essencial de *D. winteri*, como γ -curcumeno, limoneno, mirceno, trans-cariofileno, α -pineno, sabineno e 4-terpineol (Zapata; Smagghe, 2010).

A análise do óleo essencial das cascas e folhas de *D. brasiliensis* foram identificados diversos sesquiterpenos como germacrene D, biciclogermacreno, alpha-gurjuneno, (E)-nerodidol, spatulenol, epi-alpha-cadinol, alpha-cadinol e drimenol (Ribeiro *et al.*, 2008; Zem *et al.*, 2016). Entre as substâncias majoritárias encontradas na análise do óleo essencial de *D. angustifolia* e *D. brasiliensis* foram identificados os compostos biciclogermacreno (19,6%) e ciclocolorenona (18,2%), respectivamente, segundo estudo de Gomes *et al.* (2013).

A análise do óleo essencial das folhas da espécie *D. granadensis* identificou 85 componentes, sendo os principais compostos germacrene D, sclarene, α -cadinol, longiborneol acetate, drimenol, (Z)- β -ocimene, α -pinene e β -elemene (Gaviria *et al.*, 2011).

A triagem fitoquímica do extrato da casca e das folhas da espécie *D. angustifolia* também revelou a presença de outros metabólicos secundários como flavonóides, saponinas, triterpenóides glicosilados, ácidos fixos, glicosídeos cianogênicos, quinonas, taninos, xantonas e agliconas esteróides, além do sesquiterpeno drimenol, encontrado nas folhas e cascas desta espécie (Witaicenis *et al.*, 2007).

Por sua vez, a espécie *D. piperita* apresentou no extrato das cascas alcalóides não identificados em outras espécies do gênero, sendo o componente majoritário o cariofileno, também encontrado em especiarias como pimenta do reino e que possui potencial neuroprotetor (Cepeda; Santoso; Lisangan, 2018; Negri *et al.*, 2020).

No gênero *Drimys*, além dos terpenos, outra classe de metabólitos secundários expressiva são os flavonóides (Williams; Harvey; *et al.*, 1982). Uma gama de atividades biológicas é proporcionada pelos flavonóides como propriedades antioxidante, antitumoral, antiviral, anti-inflamatório (Maleki; Crespo; Cabanillas, 2019; Perez-Vizcaino, Fraga, 2018).

No estudo de Paz Robles *et al.* (2014) foi identificado na casca de *D. winteri* a presença de rutina, quercetina e estilbina. Em recente estudo de Meinhart *et al.* (2020) foi possível detectar quantidades significativas de rutina (15 mg / 300 mL de infusão) nos extratos aquoso e etanólico obtidos da casca de *D. winteri*.

De acordo com Bridi *et al.* (2019), o extrato das partes aéreas de *D. winteri* apresentou uma composição rica em flavonoides e ácidos fenólicos, os quais foram identificados e quantificados em seu estudo. Além disso, o extrato demonstrou atividade antioxidante em

ensaios *in vitro*, diminuindo a oxidação lipídica. A quantificação de fenóis totais e flavonoides em *D. andina* demonstrou a presença elevada desses compostos, comprovando que esta é uma espécie rica em compostos antioxidantes (Gastaldi *et al.*, 2018).

No entanto, a composição dos metabólitos secundários varia de acordo com a localidade da espécie, como é observado no padrão de flavonoides de *D. angustifolia*, endêmica nas Ilhas Juan Fernandez e nas duas espécies nativas da área continental do Chile, *D. winteri* e *D. andina*, que apresentam perfis distintos de metabólitos (Ruiz *et al.*, 2002). Essa variação pode ser influenciada por fatores ambientais, como alterações de clima, solo e regiões, que afetam a produção dos compostos em cada espécie (Muñoz *et al.*, 2011).

De acordo com Mecchi *et al.* (2013), o extrato hexânico e etanólico dos galhos de *D. brasiliensis* apresentou flavonoides como quercetina, astilbina, isoastilbina e neoastilbina. Além disso, Cepeda, Santos e Lisangan (2018) afirmam que *D. piperita*, quando comparada com *D. angustifolia* e *D. brasiliensis*, também apresentou um conteúdo elevado de compostos fenólicos, o que sugere ser uma característica metabólica comum das espécies do gênero *Drimys*.

Essa variação na composição dos metabólitos secundários também é evidenciada em um estudo que quantificou os flavonoides em folhas de cinco populações de *D. andina* e *D. winteri*, verificando diferenças entre o perfil de metabólitos secundários de cada espécie (Muñoz-Concha; Vogel; Razmili, 2004).

Além disso, a similaridade na composição química das diferentes espécies de *Drimys* indica que esses compostos podem ser utilizados como marcadores químicos para a identificação e padronização dessas plantas em produtos fitoterápicos. Essa abordagem pode contribuir para o desenvolvimento de produtos mais seguros e eficazes, além de evitar a adulteração com outras espécies (ANVISA, 2021).

3.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS

3.4.1 Espécie *Drimys andina*

Drimys andina pode ser considerada sinônimo da espécie *D. winteri* var. *andina* (GBIF, 2023a).

3.4.2 Espécie *Drimys angustifolia*

A espécie *Drimys angustifolia* é endêmica no Brasil e, é considerada nativa das florestas do Sul do país (Cabral; Mello-Silva, 2023). Entre os artigos encontrados sobre a espécie destacou-se o potencial antitulcerativo do extrato etanólico de folhas e cascas, demonstrado em ensaio com ratos Wistar e camundongos albinos Swiss. O extrato etanólico de folhas e cascas apresentou atividade antiulcerativa, na concentração de 250 mg/kg, inibindo lesões de úlceras gástricas induzidas por etanol em cerca de 76,50% e 81,42%, respectivamente, obtendo-se resultados superiores à droga de referência carbenoxolone (Witaicenis *et al.*, 2007).

Esse efeito antiulcerativo parece estar relacionado ao óxido nítrico, substância que modula a atividade secretora de ácido no estômago, aumentando a capacidade defensiva da mucosa gástrica, como apontado por Engevik; Kaji; Goldenring (2020). O que pode torná-lo uma escolha promissora para o desenvolvimento de fitoterápico para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, como a *Maytenus ilicifolia*, conhecida como “espinheira-santa” (ANVISA, 2021).

Outros estudos indicam que *D. angustifolia* pode ser utilizada para outras finalidades como antivirais, antimicrobianos e inseticida. Gomes *et al.*, (2012) testaram o óleo essencial da espécie contra o vírus causador do herpes (HSV-1) e obteve um resultado antiviral moderado. O valor encontrado foi quatro vezes superior ao da espécie *D. brasiliensis*.

O óleo essencial de *D. angustifolia* também demonstrou concentração inibitória mínima (MIC) para as cepas de bactérias *Bacillus cereus* nas concentrações de 125 e 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, quando testado por Santos *et al.* (2013).

Além disso, Meneghetti; Rebelo e Vitorino (2015) observaram que o óleo essencial de das folhas de *D. angustifolia* apresentou atividade inseticida para formigas cortadeiras *Acromyrmex spp* quando pulverizado manualmente em formigueiros nas concentrações de 10% e 100% (p/v). No entanto, quando testado em modelos de dor e inflamação, o extrato de *D. angustifolia* não apresentou resultados como relatado por Witaicenis *et al.* (2007).

3.4.3 Espécies *Drimys beccariana*

D. beccariana pode ser considerada sinônimo da espécie *D. piperita* (GBIF, 2023b).

3.4.4 Espécie *Drimys brasiliensis*

A espécie *D. brasiliensis* é uma das espécies mais estudadas do gênero *Drimys*. Sendo que ensaios *in vivo* e *in vitro* foram realizadas com seu extrato, óleo essencial e compostos isolados das cascas ou folhas desta espécie. O óleo essencial da planta apresentou atividade anti-inflamatória observada em camundongos quando administrado a dose de 200 mg/kg via oral resultando em uma atividade semelhante à droga de referência indometacina, como relatado por Lago *et al.* (2010). A atividade observada no óleo essencial deve-se a presença dos sesquiterpenos drimanos. Além disso, o estudo com o composto isolado poligodial apresentou atividade anti-inflamatória em ensaios envolvendo cultura de células e implantes em camundongos, diminuiu a inflamação local e a fibrinogênese (Ferreira *et al.*, 2020). Em outro estudo, foi possível observar a interação do poligodial e o domínio de ligação do ligante do receptor de glicocorticoide, o mesmo que o medicamento de referência a dexametasona, um corticosteroide com potentes efeitos anti-inflamatórios (Barrosa *et al.*, 2016). Observa-se então, que a presença dos sesquiterpenos drimanos no óleo essencial de *D. brasiliensis* colabora com a atividade anti-inflamatória observada na planta.

Outras atividades foram testadas e, o óleo essencial de *D. brasiliensis* foi letal, na menor dose testada 3,125 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, para as larvas de carrapatos (*Rhipicephalus* spp.) de boi e cachorro (Ribeiro *et al.*, 2007). Em outro estudo, utilizando o extrato das folhas, a atividade larvicida contra larvas do mosquito *Aedes aegypti* mostrou-se promissora para o desenvolvimento de um produto domissanitário para o controle de larvas e consequentemente o controle da dengue nas áreas urbanas (Oshiro *et al.*, 2020). Além disso, o estudo com o extrato hexânico e o composto isolado poligodial resultou na alta seletividade parasitária para tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* na concentração de 2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ do composto poligodial (Corrêa *et al.*, 2011; Gonçalves *et al.*, 2019). Em outro estudo os ensaios realizados com o extrato clorofórmico obtido a partir da casca do caule demonstraram valores de IC_{50} de 39 e 40,6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para *Leishmania amazonensis* e *Leishmania braziliensis*, respectivamente. Tais resultados indicam que a espécie *D. brasiliensis* possui potencial para ser uma candidata a fármaco para o tratamento de leishmanioses, sendo necessário mais estudo para aplicação desta molécula como antiparasitária (Claudino *et al.*, 2013).

O potencial inseticida do extrato hexânico da espécie *D. brasiliensis* no combate a adultos e ninfas do pulgão preto (*Toxoptera citricida*) mostrou-se mais tóxico para as ninfas do que os adultos (Anese *et al.*, 2018).

De acordo com, Sobottka *et al.* (2020), foi verificada a atividade antimicrobiana para o extrato das cascas de *D. brasiliensis*, sobretudo quando fracionado com os solventes apolares, como o diclorometano e hexano. Essa atividade antimicrobiana foi observada especialmente contra bactérias Gram positivas (*Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus pneumoniae*), em comparação com as frações polares. No entanto, como relatado por Silveira *et al.* (2012) o extrato e as frações desta espécie não apresentaram atividade para bactérias do tipo Gram negativa (*Bacillus cereus*, *Helicobacter pylori* e *Staphylococcus aureus*).

Em relação a atividade antifúngica, Malheiros *et al.* (2005), demonstraram que os sesquiterpenos drimanos isolados a partir do extrato de clorofórmico de *D. brasiliensis* apresentaram atividade antifúngica seletivamente ativos contra *Epidermophyton floccosum* e *Trichophyton rubrum*, fungos dermatófitos.

Anese *et al.* (2015a) também investigaram a atividade fitotóxica do sesquiterpeno drimano, isolado da espécie *D. brasiliensis*, demonstrando seu efeito inibitório sobre o desenvolvimento inicial da parte aérea e do alongamento das raízes contra as espécies *Barbarea verna*, *Echinochloa crusgalli* e *Ipomoea grandifolia* (Anese *et al.*, 2015a). Tais resultados ressaltam a relevância da espécie *D. brasiliensis* como fonte de compostos bioativos com potencial ação herbicida, abrindo perspectivas para seu uso na agricultura sustentável como alternativa aos herbicidas químicos convencionais.

Outra atividade relevante de *D. brasiliensis* é a antiviral. De acordo com Parreira *et al.* (2017), o extrato das folhas apresentou atividade antiviral significativa contra herpes vírus animais, indicando seu potencial para uso medicinal.

Por fim, Merotto *et al.* (2017) observaram que o extrato da casca de *D. brasiliensis* apresentou atividade antilipídica em ratos Wistar e dieta hipercalórica, reduzindo significativamente os triglicerídeos e o colesterol total nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. Além disso, o extrato da casca apresentou fortes propriedades antioxidantes responsáveis pela atividade hipocolesterolêmica da planta. Esses resultados sugerem que a utilização da planta na alimentação pode trazer benefícios à saúde.

3.4.5 Espécie *Drimys granadensis*

A atividade antimicrobiana da espécie *D. granadensis* foi avaliada e os resultados indicaram que o extrato apresentou ação antibactericida contra bactérias do tipo Gram positivas, com maior eficácia contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, conforme

mencionado por Salcedo *et al.* (2019). Porém, deve-se ressaltar que, assim como ocorreu com outras espécies do gênero *Drymis*, bactérias do tipo Gram negativas apresentaram resistência tanto ao óleo essencial quanto ao extrato bruto desta espécie (Gaviria *et al.*, 2011).

É importante destacar que os resultados encontrados para *D. granadensis* são semelhantes aos relatados para outras espécies do gênero *Drymis*, como *D. brasiliensis* e *D. piperita*, conforme mencionado por Sobotka *et al.* (2020) e Cepeda, Lisangan e Silamba (2015), respectivamente. Essas semelhanças podem ser explicadas pela presença de compostos bioativos semelhantes nessas espécies, que apresentam atividade antimicrobiana contra bactérias Gram positivas, mas são ineficazes contra bactérias Gram negativas.

3.4.6 Espécie *Drimys piperita*

A espécie *D. piperita*, por sua vez, apresentou atividade antimicrobiana contra diversas bactérias do tipo Gram positivas, conforme mencionado por Cepeda, Lisangan e Silamba (2015). Além disso, compostos terpênicos isolados das folhas desta espécie demonstraram atividade antidiarreica, como relatado por Pladio e Villasenor (2017). Outro estudo revelou o potencial tônico da espécie em roedores, em uma dose de 10 mg/kg (Pratiwi *et al.*, 2018).

Enquanto isso, a espécie apresentou resultados promissores na busca por novas fontes de agentes antimaláricos, uma vez que as flavonas extraídas de sua casca apresentaram o melhor IC₅₀ (0,001μM) contra as cepas de *P. falciparum*, de acordo com Herlina *et al.* (2019). Isso sugere que a espécie pode ser uma fonte para o desenvolvimento de novas moléculas antimaláricas.

3.4.7 Espécie *Drimys winteri*

D. winteri é a espécie mais estudada do gênero e tem apresentado atividade antiinflamatória e antinoceptiva, conforme demonstrado em estudos realizados com extrato bruto e os isolados drimenol, isodrimeninol e poligodial (Malheiros *et al.*, 2001; Burgos *et al.*, 2020a). O mecanismo de ação deste efeito está relacionado com a diminuição da atividade das citocinas pró-inflamatórias e com a diminuição da atividade do fator de transcrição NF-κB, que regula a expressão das citocinas pró-inflamatórias (Yang *et al.*, 2020; Burgos *et al.*, 2020a).

Ademais, em outro estudo complementar, o extrato de *D. winteri* mostrou-se eficaz em aumentar a expressão gênica da citocina antiinflamatória IL-10, produzidas pela célula Th1, responsável pela resposta imune mediada por células (Burgos *et al.*, 2020b). Além disso, o

estudo com o extrato das cascas da espécie *D. winteri* demonstrou ter propriedade anti-hiperalgica quando administrada por ambas as vias oral (na dose de 10-60 mg / kg) e intraperitoneal (na dose de 100-600 mg/ kg) (Mendes *et al.*, 1998).

Estudos subsequentes demonstraram que a atividade antinoceptiva, observada na administração intraperitoneal, independe de interações em vias opioides e que o mecanismo de ação do extrato desta planta medicinal envolve os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), que regulam a concentração de glutamato na fenda sináptica e controla a hiperexcitação das células neuronais (Martini, 2006; Scheidt *et al.*, 2002). Portanto, estudos futuros com doenças neurodegenerativas como esclerose e doença de Huntington, poderiam ser conduzidas com estas espécies medicinais, visto que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC), e está envolvido em diversas funções cerebrais como memória, formação de redes neuronais e processos de desenvolvimento e envelhecimento cerebral.

D. winteri como alternativa contra a doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, com base em um estudo de Muñoz *et al.*, (2013) que demonstrou a atividade dos isolados drimenol (IC₅₀ 51,2 µg/mL) e isodrimenina (IC₅₀ 27,9 µg/mL) e do extrato bruto (IC₅₀ 25,1 µg/mL) contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*. No entanto, embora o estudo corrobore com os estudos realizados com *D. brasiliensis* segundo Corrêa *et al.* (2011), este gênero está longe de ser considerado potencial fármaco contra *T. cruzi*. Mas, um estudo mais recente realizado por Bombaça *et al.* (2018) identificou que o extrato bruto e o isolado apresentam potencial para servir de modelo estrutural de fármaco antichagas.

Além disso, outros estudos foram realizados, ampliando o espectro de atividade de *D. winteri*, destacando sua atividade inseticida. Zapata *et al.* (2010) relatam que o extrato hexânico das cascas de *D. winteri* em contato com pulgões tipo *Nasonovia spp.* foi capaz de afetar os comportamentos de fixação, sondagem e alimentação dos insetos. Zapata *et al.* (2010) também identificaram que o extrato hexânico das cascas teve o mesmo efeito anti-alimentar contra larvas das lagartas *Spodoptera littoralis*, sendo que o composto isolado das cascas, o poligodial, foi o inibidor mais potente.

Além disso, o óleo essencial da casca de *D. winteri* mostrou-se eficaz contra besouros do tipo *Aegorhinus spp.* produzindo 100% de mortalidade quando aplicado em uma concentração de 40% (Rebolledo *et al.*, 2012). No entanto, Zapata e Smagghe (2010) destacam que o óleo essencial também apresentou efeito repelente em besouros vermelhos, mas demonstrou ser tóxico quando aplicado por fumegação ou topicamente.

Por fim, sesquiterpenos drimanos de *D. winteri* apresentaram atividade antialimentar contra as lagartas *S. littoralis*, conforme relatado por Zapata, Medina e Budia (2004). Além disso, o óleo essencial de *D. winteri* foi eficaz contra a mosca *Musca domestica*, a lagarta *S. littoralis* e o mosquito *Culex quinquefasciatus*, de acordo com o estudo de Giordani *et al.* (2022).

No estudo de Tampe *et al.* (2020), o óleo essencial produziu em 24 h os valores de $CL_{50(90)}$ de 60,1 (163,0) $\mu\text{L.L}^{-1}$ contra a espécie de besouro *Aegorhinus spp.* Em contraste, a infusão de botões florais não possui atividade inseticida quando utilizada contra os adultos do besouro *Aegorhinus superciliosus*, conforme indicado por (Quintana *et al.* (2011).

No entanto, Paz *et al.* (2018) demonstraram que o extrato de *D. winteri* na concentração de 2,5 % p/p aplicado nas dietas durante seis dias foi eficaz contra o caruncho do trigo *Sitophilus granarius*, causando a mortalidade de 87,5% dos insetos. O extrato mostrou-se uma boa alternativa para o desenvolvimento de produto pós-colheita, com atividade repelente e antialimentar, para a armazenagem de grãos.

O estudo de Montenegro *et al.* (2013) apresentou resultados promissores para o desenvolvimento de defensivos agrícolas à base dos sesquiterpênicos isolados de *D. winteri*, que exibiram atividade larvicida contra moscas *Drosophila*. Por outro lado, Verdeguer *et al.*, 2011, não observaram atividade herbicida contra as plantas daninhas *Amaranthus hybridus* e *Portulaca oleracea*.

O extrato de *D. winteri* apresentou atividade fungicida para diferentes espécies de fungos patógenos. O extrato hexânico apresentou atividade na dose de 250 mg.kg^{-1} contra o fitopatógeno *Gaeumannomyces graminis*, no entanto, em doses maiores produziu um efeito fitotóxico (Monsálvez *et al.* 2010). Outro estudo, demonstrou que o extrato hexânico da casca apresentou atividade antifúngica na concentração de 198 mg.L^{-1} contra o fitopatógeno *G. graminis* (Zapata *et al.*, 2011).

Além disso, Paz *et al.* (2020) relataram que os sesquiterpenos drimanos apresentaram atividade antifúngica contra o fitopatógeno *Gaeumannomyces spp.*, sendo que o poligodial e isodrimenol apresentaram CL_{50} 7 e 10 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ e níveis altos de peroxidação lipídica do fungo patógeno. Outro estudo demonstrou atividade fungicida dos compostos drimanial e derivados sintéticos contra o fitopatógeno *Botrytis cinerea* (Robles-Kelly *et al.*, 2017).

O composto isolado poligodial apresentou atividade antifúngica contra seis cepas de *Candida spp* em concentrações entre 3,75 a 15,0 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, como destacado em um estudo recente de Marin *et al.* (2022).

Além disso, outro estudo conduzido pelos mesmos autores, utilizou o esqueleto do isolado isodrimeninol para a hemi síntese de quatro derivados sesquiterpeno contra cepas de *Candida spp* e foi possível observar a ligação ao sítio catalítico da 14-alfa demetilase e o bloqueio do lanosterol (LAN), agindo com o mesmo modo de ação dos antifúngicos azólicos (Marin *et al.*, 2020). Outro mecanismo de ação também foi sugerido para o extrato de *D. winteri* e o composto poligodial agiu na modulação positiva da expressão dos genes relacionados ao sistema imunológico interleucina 1 β (IL-1 β) e interferon α (IFN α) quando testado contra o fungo *Saprolegnia parasitica* um patógeno de peixes (Perreira-Torres *et al.*, 2016).

3.5 TOXICIDADE

Os extratos e óleos essenciais obtidos das cascas de diferentes espécies de *Drimys* têm demonstrado potencial citotóxico em células tumorais. Gomes *et al.* (2013) relataram que o óleo essencial de *D. brasiliensis* e *D. angustifolia* apresentaram atividade citotóxica contra células de carcinoma e glioblastoma. Além disso, extratos da casca do caule de *D. brasiliensis* e *D. winteri*, assim como compostos drimaniais isolados, foram capazes de diminuir a viabilidade celular de células tumorais de diferentes tipos (Fratoni *et al.*, 2016; Russo *et al.*, 2019). Adicionalmente, Gastaldi *et al.* (2018) observaram atividade antiproliferativa da espécie *D. andina* em linhagens de células tumorais, atribuindo este efeito aos compostos fenólicos e flavonoides encontrados na espécie. Efeito observado no extrato das cascas de *D. winteri* que demonstrou inibição da cascata de caspases, processo celular envolvido com apoptose, além de aumentar a concentração de espécies reativas de oxigênio (ROS), mostrando-se potencialmente relevante para o emprego como antineoplásico (Russo *et al.*, 2019).

Os estudos *in vivo* realizados com o extrato de folhas de *D. angustifolia* demonstraram que a administração oral em animais não causou sinais de toxicidade ou morte na dose de até 3500 mg/kg, como descrito por Witaicenis *et al.* (2007). No entanto, Gomes *et al.* (2013) observaram que o óleo essencial das espécies *D. brasiliensis* e *D. angustifolia*, quando administrado oralmente, não causou mortalidade na dose de 1000 mg/kg, mas causou sinais de toxicidade, como redução da atividade motora, salivação, tremores e aumento da frequência respiratória. A análise desses resultados indica que a utilização das cascas e folhas de *Drimys* é

segura quando administrada por via oral, mas o óleo essencial extraído dessas partes demonstrou elevada toxicidade, o que não recomenda a ingestão ou o uso interno desse óleo essencial.

A administração intraperitoneal do óleo essencial da espécie *D. brasiliensis* demonstrou ser tóxica em doses superiores a 5000 mg/kg, não sendo recomendado o uso por essa via, como descrito por Lago *et al.* (2010). A análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos do sangue de roedores submetidos à dose única de 2000 mg/kg do extrato hidroalcolico de *D. brasiliensis* não apresentou alterações em relação ao grupo controle, como demonstrado por Gomes *et al.* (2012). Além disso, Fratoni *et al.* (2018) realizaram o Ensaio de Micronúcleo (OECD 487) e observaram que o extrato das cascas de *D. brasiliensis* não possui efeito teratogênico, não causou danos ao material genético das células de roedores e não possui atividade hemolítica.

3 MÉTODO

3.1 MATERIAL BOTÂNICO

3.1.1 Coleta e Identificação do Material Vegetal

O material vegetal foi coletado no município de Curitiba-PR, sob as coordenadas geográficas 25°26'56.7"S 49°14'19.1"W, no mês de junho de 2018 no período da manhã. O material vegetal foi identificado pelo Engenheiro Florestal Inti de Souza e duas exsiccatas foram confeccionadas e depositadas no Herbário Escola de Florestas Curitiba – EFC sob o número de tombo 17757 e no Herbário de Ciências Biológicas do Departamento de Ciências Biológicas da UFPE sob número 85343. Foi realizado cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob número de cadastro: ACE2610.

3.2 EXTRAÇÃO E RENDIMENTO

Foi realizado o processo de maceração dinâmica em temperatura ambiente, aproximadamente 27 °C, em uma amostra de 100g de folhas secas trituradas de *D. brasiliensis*, durante um período de 12 horas, com renovação do solvente. O solvente utilizado para a extração foi álcool etílico P. A, na proporção de 1:9 (p/v). O extrato resultante passou pelo processo de rotaevaporação (60 °C) até que o solvente fosse completamente removido, resultando na obtenção de um extrato seco. Para determinar o rendimento do processo, o peso seco do extrato obtido foi dividido pelo peso da amostra de folhas secas inicialmente utilizada, e o resultado foi expresso em porcentagem (Miguel, 2003).

3.3 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E ANÁLISE QUANTITATIVA DE POLIFENÓIS E FLAVONOIDES

Foi conduzida a prospecção fitoquímica do extrato de *D. brasiliensis*, visando identificar os principais grupos de metabólitos secundários presentes. Para tal, utilizou-se o método em cromatográfica de camada delgada, conforme descrito por Wagner e Bladt (1996).

Quadro 1– Sistema eluente e padrão utilizados na prospecção fitoquímica do extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*.

Grupo	Sistema Eluente	Padrão
Alcalóides	Tolueno: acetato de etila: dietilamina (70:20:10)	yoimbina

Antocinanas	Acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético glacial: água (100:11:11:26)	Azul de metileno
Composto Fenólicos	Acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético glacial: água (100:11:11:26)	Rutina
Cumarinas	Tolueno: éter (1:1 saturado com ácido acético 10%)	Cumarina
Derivados Antracênicos	Acetato de etila: metanol: água (100: 13,5: 10)	Aloína
Mono sesqui diterpeno	Tolueno: acetato de etila (93:7)	Carvacrol
Naftoquinonas	Tolueno-ácido fórmico (99:1)	Lapachol
Saponinas	Clorofórmio: ácido acético: metanol: água (64:32:12:8)	Saponina
Triterpenos Esteróides	Tolueno: clorofórmio: etanol (40:40:10)	Estigmasterol

Fonte: Modificado de Wagner; Bladt (1996).

O extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* foi submetido à quantificação de compostos fenólicos totais e flavonóides, seguindo as metodologias estabelecidas por Singleton (1999). Para determinação do teor de fenólicos totais, o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* foi diluído com metanol (1000 mg.kg⁻¹) em um tubo de ensaio e foi adicionado água destilada para completar um volume de 3,4 mL. Após solubilização da solução foi adicionado 0,2 mL de reativo de Folin-Ciocalteau e 0,4 mL de carbonado de sódio a 10%. Após agitação e 30 minutos de repouso, a medida da absorbância foi realizada em um espectrofotômetro (modelo SHIMADZU®), utilizando um comprimento de onda de 415 nm. Os valores de absorbância obtidos foram comparados com a curva de calibração construída a partir do padrão de ácido gálico.

O extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* foi submetido à quantificação de flavonóides totais, seguindo a metodologia estabelecida por Meda et al., 2005. O extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* foi diluído em metanol (1000 mg.kg⁻¹) em um tubo de ensaio e foi adicionado 2 ml de cloreto de alumínio a 2%, então, o volume da amostra foi completado para 2 mL com adição de água destilada. Após 60 minutos foram realizadas as leituras em um espectrofotômetro (modelo SHIMADZU®), utilizando um comprimento de onda de 415 nm. Os valores de absorbância obtidos foram comparados com as curvas de calibração construídas a partir dos padrões de quercetina.

3.4 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo, foram utilizados camundongos albinos Swiss (*M. musculus*) machos e fêmeas, com idade entre 8 e 12 semanas, e peso médio de 25-35 g. Todos os procedimentos experimentais estão de acordo com as leis brasileiras para experimentação com animais e foram submetidos à Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de Pernambuco e receberam parecer favorável de acordo com o ofício 55/21 da CEUA/UFPE.

3.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA

O ensaio de toxicidade aguda em camundongos foi conduzido de acordo com a OECD TG 423 (2002). Os animais foram mantidos no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental até a execução dos protocolos experimentais em gaiolas de polipropileno forradas com maravalha e cobertas com grades de aço inoxidável, à temperatura de $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, com ciclo claro/escuro de 12h, além de receberem ração (marca Presence[®]) e água filtrada *ad libitum*.

Para este estudo, nove camundongos albino Swiss fêmeas nulíparas da espécie *M. musculus* com 8 semanas de vida foram distribuídas aleatoriamente em três grupos de três, sendo um grupo controle, um grupo tratado na dose de 2000 mg.kg^{-1} e um grupo repetição da mesma dose 2000 mg.kg^{-1} . Ao grupo controle foi administrado o veículo água destilada por via oral na proporção de 1 ml para cada 100g de peso corpóreo.

Ao grupo tratado foi administrado o extrato etanólico de *D. brasiliensis* por via oral na dose de 2.000 mg.kg^{-1} . Os animais ficaram em jejum por 4h antes e 2h depois da administração do extrato ou veículo, no entanto tiveram livre acesso à água.

Após a administração do extrato, os animais foram observados individualmente para detectar quaisquer sinais de toxicidade no SNC e SNA imediatamente após 30 minutos até as primeiras 4 horas do estudo. Além disso, uma observação periódica foi realizada ao longo de um período de 14 dias para verificar a ocorrência de mortalidade e sinais de toxicidade nos animais. Durante todo o período de teste de 14 dias, foram registrados o peso corporal dos animais, assim como o consumo de água e ração. Ao final do ensaio, os animais foram anestesiados com uma associação ketamina e xilazina (2:1; v/v) por via intraperitoneal e tiveram amostras de sangue coletadas por punção cardíaca para posterior avaliação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos. Os animais foram eutanasiados por deslocamento

cervical e tiveram o fígado, o baço, os rins e os pulmões removidos para avaliações macroscópicas bem como para a determinação dos seus respectivos pesos relativos.

3.5.1 Análise estatística

Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) seguido por Bonferroni, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

3.6.1 Edema de pata induzido por carragenina

Para este estudo, foram selecionados oito camundongos albinos Swiss *M. musculus* machos em cada grupo experimental, incluindo grupos tratados com diferentes doses do extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg.kg⁻¹, via oral), um grupo controle negativo (solução salina a 0,9%) e um grupo controle positivo (dexametasona 0,5 mg.kg⁻¹). Antes do início do tratamento (tempo 0h), o volume basal da pata traseira direita de todos os animais foi medido utilizando um aparelho hidropletismômetro (modelo Ugo Basile®). Após a administração dos tratamentos, o edema de pata foi induzido pela injeção intraplantar de 100 µL de carragenina a 1% (p/v) e o volume da pata traseira foi medido nos intervalos de 30, 60, 120 e 180 minutos após a indução do edema. Os resultados obtidos foram apresentados como a variação do volume da pata (Δ mL), conforme Ferreira (1979).

3.6.1.1 Análise estatística

Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) seguido por Teste Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.6.2 Peritonite

Para este ensaio foram selecionados seis camundongos machos em cada grupo experimental, incluindo grupos tratados com diferentes doses do extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg/kg, via oral), um grupo controle negativo (solução salina a 0,9%, via oral) e um grupo controle positivo (indometacina na dose de 10 mg.kg⁻¹, via oral). Após a administração dos tratamentos, os animais receberam uma injeção intraperitoneal de carragenina a 1% (p/v)

para indução do processo inflamatório. Após um período de 4 horas, os animais foram anestesiados com uma associação ketamina e xilazina (2:1; v/v) por via intraperitoneal e foram eutanasiados por deslocamento cervical, em seguida, as células presentes na cavidade peritoneal foram coletadas utilizando 3 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) heparinizado. A contagem de leucócitos foi realizada pelo analisador hematológicos (marca ABX Micros 60[®]). Os resultados forem expressos com as médias dos números de leucócitos e neutrófilos totais ($10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$) de cada grupo experimental e a inibição da migração de leucócitos e neutrófilos comparativamente ao grupo experimental controle expressos em porcentagem, de acordo com metodologia de Oliveira (2016).

3.6.2.1 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) seguido por Bonferroni, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.6.3 Bolsão de ar

Neste ensaio, foram selecionados seis camundongos machos por grupo, incluindo os grupos tratados com o extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg/kg, via oral), o grupo controle negativo (solução salina a 0,9%, via oral) e o grupo controle positivo (Indometacina 10 mg/kg, via oral). Cada grupo de animais recebeu uma injeção subcutânea de 3 mL de ar estéril no dorso no primeiro e quinto dia do experimento. No sétimo dia após o início do experimento, foi injetado 1% (p/v) de carragenina no bolsão de ar de cada animal. Após 1 hora da administração da carragenina, os animais receberam seus respectivos tratamentos com o extrato de *D. brasiliensis*, indometacina ou solução salina. Após 6 horas do tratamento, os animais foram anestesiados com uma associação ketamina e xilazina (2:1; v/v) por via intraperitoneal e foram eutanasiados por deslocamento cervical, em seguida, foram coletados os exsudatos dos bolsões de ar utilizando 3 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) heparinizado. A contagem de leucócitos foi realizada pelo analisador hematológicos (marca ABX Micros 60[®]). Os resultados forem expressos com as médias dos números de leucócitos totais ($10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$) de cada grupo experimental e a inibição da migração de leucócitos comparativamente ao grupo experimental controle expressos em porcentagem, de acordo com Cavalcante da Silva (2021).

3.6.3.1 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) seguido por Bonferroni, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL

Neste estudo, foram selecionados seis camundongos machos por grupo, incluindo os grupos tratados com o extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg/kg, via oral), o grupo controle negativo (solução salina a 0,9%, via oral) e o grupo controle positivo (metotrexato 10 mg/kg, via oral), conforme metodologia de Stock (1955).

A linhagem celular do sarcoma 180 foram mantidas em camundongos albinos Swiss mantidos no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia em gaiolas de polipropileno forradas com maravalha e cobertas com grades de aço inoxidável, à temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclo claro/escuro de 12h, além de receberem ração (marca Presence[®]) e água filtrada *ad libitum*.

Os animais do grupo controle e tratados receberam as células da linhagem sarcoma 180, por meio da inoculação ascítica do tumor por via subcutânea na região axilar. Os tratamentos, com as doses do extrato de *D. brasiliensis* e os controles positivo e negativo, foram iniciado 48 horas após o transplante dos tumores nos animais com duração de sete dias. Ao final do ensaio, os animais foram anestesiados com uma associação ketamina e xilazina (2:1; v/v) por via intraperitoneal e tiveram amostras de sangue coletadas por punção cardíaca para avaliação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos. Os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical e tiveram os tumores, fígado, o baço, os rins e os pulmões removidos para avaliações macroscópicas bem como para a determinação dos seus respectivos pesos relativos.

A inibição tumoral foi calculada utilizando a seguinte equação (Eq. 1): $\text{TWI\%} = (\text{C} - \text{T}) / \text{C} \times 100$, em que TWI% representa o percentual de inibição tumoral, C é a média dos pesos dos tumores nos animais do grupo controle, e T é a média dos pesos dos tumores nos animais do grupo teste.

3.7.1 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) seguido por Teste Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.8.1 Extração e Rendimento

O rendimento do extrato bruto etanólico obtido a partir das folhas de *D. brasiliensis* foi determinado como sendo de 10,04%. A obtenção de um extrato vegetal de alta qualidade e estável depende significativamente dos métodos de extração e secagem empregados. Nesse contexto, a maceração a frio é um método vantajoso, pois contribui para a preservação da estabilidade dos metabólitos secundários presentes no extrato. As baixas temperaturas utilizadas nesse método evitam a degradação térmica, bem como reduzem a oxidação e a perda de atividade dos compostos, garantindo assim a preservação de suas propriedades bioativas (Negri *et al.*, 2020).

3.8.2 Prospecção Fitoquímica e Análise Quantitativa de Polifenóis e Flavonóides

A análise fitoquímica realizada no extrato etanólico de *D. brasiliensis* evidenciou a presença de diversas classes de metabólitos secundários, incluindo antocianidinas, compostos fenólicos, cumarinas, derivados antracênicos, mono/sesqui/diterpenos, naftoquinonas, saponinas e triterpenos. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que investigaram espécies do gênero *Drimys*, fortalecendo a caracterização da composição química do extrato de *D. brasiliensis*, conforme descrito por Mecchi e Lago (2013).

No ensaio de quantificação de polifenóis e flavonoides, o extrato etanólico de *D. brasiliensis* apresentou um teor de fenóis totais de 52,30% e flavonoides de 3,55%. Esse resultado está em consonância com os estudos realizados por de Bridi *et al.* (2019), que também constataram altos níveis de ácidos fenólicos e flavonoides na espécie *D. winteri*. A presença dessas substâncias, sugere um potencial oxido-redutor significativo, conforme demonstrado por Gastaldi *et al.* (2018) no estudo com *D. andina*. Além disso, a presença desses compostos pode estar relacionada à atividade anti-inflamatória, conforme evidenciado por Maleki, Crespo e Cabanillas (2019), o que corrobora com os resultados apresentados neste estudo atual para *D. brasiliensis*.

3.8.3 Toxicidade

A avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico de *D. brasiliensis* demonstrou sua segurança e não letalidade em mamíferos *M. musculus*. O cálculo da DL_{50} foi determinado utilizando valores de corte fixos de acordo com a metodologia da OECD 423. A DL_{50} do extrato de *D. brasiliensis* foi estabelecida como superior a dose de 2000 mg.kg^{-1} sendo considerada como categoria 5 segundo a classificação de perigo do *Globally Harmonized System* (GHS).

Durante as primeiras quatro horas após a administração pela via oral da dose de 2000 mg.kg^{-1} de peso corporal do extrato de *D. brasiliensis*, os animais foram submetidos a observações para detectar sinais de toxicidade do Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Autônomo (SNA).

Os sinais de toxicidade observados em cada período foram marcados como ausente ou presente. Caso o efeito estivesse presente, um escore de intensidade era marcado com uma cruz (+) representando a presença de um efeito ou com duas cruzes (++), representando um efeito intenso. Caso os comportamentos observados estivessem reduzidos ou ausentes, o efeito foi marcado com um sinal negativo (-). A avaliação hipocrática dos sinais estimulantes do SNC em camundongos albinos que receberam o tratamento com água destilada e os que receberam o tratamento com extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg^{-1} , conforme Tabela 1:

Tabela 1– Avaliação hipocrática dos sinais estimulantes do SNC em camundongos albinos Swiss submetidos aos tratamentos com água destilada e extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg^{-1} .

Sinais Estimulantes do SNC Avaliados	Até 30 minutos		Até 60 minutos	
	Água destilada (n=3)	<i>D.</i> <i>brasiliensis</i> (n=6)	Água destilada (n=3)	<i>D.</i> <i>brasiliensis</i> (n=6)
Hiperatividade	++	-	-	-
Irritabilidade	-	-	-	-
Aumento da frequência respiratória	-	-	-	-
Convulsões	-	-	-	-
Ereção de cauda	-	-	-	-
Exoftalmia	-	-	-	-

Expansão do pavilhão auricular	-	-	-	+
Marcha em monobloco	-	-	-	-
Movimento circular	-	-	-	-
Movimento de vibrissas	-	+	-	-
Movimento estereotipado	-	-	-	-
Ondulação de cauda	-	+	-	+
Piloereção	-	+	-	+
Postura de ataque	-	-	-	-
Postura em garra	-	-	-	-
Salto	-	-	-	-
Taquicardia	-	-	-	-
Tremores	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de Mallony (1977). Legenda: (+) efeito presente; (++) efeito intensificado; (-) efeito ausente.

Nos primeiros 30 minutos de observação, os animais do grupo controle apresentaram hiperatividade e nos 60 minutos de observação os animais do grupo controle não apresentam mais nenhum efeito indicando estímulo do SNC. Por outro lado, os animais do grupo tratado com o extrato de *D. brasiliensis* exibiram nos primeiros 30 minutos, sinais de movimento de vibrissas, ondulação de cauda e piloereção. Nos 60 minutos de observação, os animais apresentaram expansão do pavilhão auricular, ondulação de cauda e piloereção, no entanto esses efeitos não se mostraram intensificados.

Em relação aos sinais depressores do SNC (analgesia, catatonia, fotofobia, inversão de marcha, perda do reflexo auricular, perda do reflexo corneal, prostração ptose palpebral, resposta ao toque diminuído e sedação) não foram observados a presença dos sinais de diminuição da atividade cerebral nos animais avaliados do grupo controle como nos animais do grupo tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹.

Na avaliação dos sinais relacionados ao SNA, os animais do grupo tratado com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹ apresentaram defecação nos primeiros 30 minutos de observação. Os animais do grupo controle, tratados com água destilada não apresentaram nenhum sinal relacionado a alteração do SNA, conforme Tabela 2.

Tabela 2- Avaliação hipocrática dos sinais relacionados ao SNA em camundongos albinos *Swiss* submetidos à toxicidade aguda do extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹.

Sinais do SNA Avaliados	Até 30 minutos		Até 60 minutos	
	Água destilada (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> (n=6)	Água destilada (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> (n=6)
Cianose	-	-	-	-
Constipação	-	-	-	-
Defecação	-	+	-	-
Diarréia	-	-	-	-
Distensão abdominal	-	-	-	-
Micção	-	-	-	-
Espasmos musculares	-	-	-	-
Força para agarrar	-	-	-	-
Lacrimejamento	-	-	-	-
Palidez	-	-	-	-
Postura estática	-	-	-	-
Reação de fuga	-	-	-	-
Refluxo	-	-	-	-
Respiração forçada	-	-	-	-
Salivação	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de Mallony (1977). Legenda: (+) efeito presente; (++) efeito intensificado; (-) efeito ausente.

Outros comportamentos e mortalidade dos animais também foram observados nos primeiros 30 minutos de observação para os animais do grupo controle tratado com água destilada e tratado com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹, conforme Tabela 3.

Tabela 3– Outros comportamentos observados em camundongos albinos *Swiss* submetidos ao tratamento com água destilada e com o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹.

Outros Comportamentos Avaliados	Até 30 minutos		Até 60 minutos	
	Água destilada (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> (n=6)	Água destilada (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> (n=6)
Abdução das patas do trem posterior	-	-	-	-
Ambulação	-	-	-	-
Autolimpeza	-	+	-	+
Contorções abdominais	-	+	-	-
Escalar	-	+	-	+
Estereotípia	-	+	-	-
Sacudir a cabeça	-	-	-	-
Vocalização	-	-	-	-
Mortalidade	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de Mallony (1977). Legenda: (+) efeito presente; (++) efeito intensificado; (-) efeito ausente.

Nos primeiros 30 minutos de observação, outros comportamentos como autolimpeza, movimento de escalada, movimento estereotipado e contorções abdominais foram observados nos animais tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹. Na primeira hora de observação, os animais do grupo tratado com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2000 mg.kg⁻¹ apresentaram comportamentos como autolimpeza e movimento de escalada. Outros comportamentos não foram observados nos animais tratados com água destilada. Durante os demais períodos de observação, ao longo dos 14 dias do teste, não foram observados sinais de toxicidade nos animais. Além disso, não houve registro de mortalidade durante o período de ensaio.

O consumo de água e ração pelos animais foi monitorado e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias no consumo dos animais tratados com água destilada e dos animais tratados com *D. brasiliensis*, de acordo com a Tabela 4.

Tabela 4- Resultados do consumo de ração e água dos animais tratados com água destilada e tratados com o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*.

Parâmetros avaliados	Água destilada (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> (n=3)
Consumo de água (mL)	24,2±3,98	29,0±6,17	19,0±2,67
Consumo de ração (g)	12,3±1,61	13,6±1,2	13,1±1,2

Fonte: A autora (2022). Nota: Os valores representam a média ± desvio padrão. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$) entre os grupos.

Não foi observado alterações entre o grupo controle e grupo tratado com *D. brasiliensis* dose de 2000 mg.kg⁻¹ nos parâmetros hematológicos e bioquímicos que demonstrassem alterações hepáticas ou renais segundo a Tabela 5. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos tratados com água destilada e o grupo tratado com o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* dose de 2000 mg.kg⁻¹. A utilização do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis* demonstrou ser segura quando administrada por via oral.

Tabela 5 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos camundongos do grupo tratado com água destilada e do grupo tratado com extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*.

Parâmetros Hematológicos	Tratamentos	
	Água destilada ± DP (n=3)	<i>D. brasiliensis</i> ± DP (n=6)
Hemácias (milhões/ μ L)	5,24 ± 0,3470	5,01 ± 0,3089
Hemoglobina (g/dL)	15,86 ± 0,9843	15,06 ± 0,9498
Hematócrito (%)	47,66 ± 2,8674	45,33 ± 2,9249
VCM (fL)	94,43 ± 0,7133	94,15 ± 1,3877
HCM (pg)	30,13 ± 0,0471	30,18 ± 0,0687
CHCM (%)	33,20 ± 0,0816	33,25 ± 0,1384
Leucócitos (cél/mm ³)	8033,33 ± 758,6537	7350,00 ± 588,0759
Segmentados (%)	45,33 ± 3,6817	44,16 ± 2,2669
Eosinófilos (%)	1,66 ± 0,9428	1,66 ± 0,7453
Linfócitos Típicos (%)	51,66 ± 2,6246	52,5 ± 1,7078
Monócitos (%)	1,33 ± 0,4714	1,66 ± 0,7453
Plaquetas (cél/mm ³)	167333 ± 5312,4592	176166 ± 9263,1288
Parâmetros Bioquímicos		
Uréia (mg/dL)	41,00 ± 1,2961	43,46 ± 2,3633
Creatinina (mg/dL)	0,64 ± 0,0748	0,62 ± 0,0689
TGO (U/L)	60,16 ± 2,3098	57,65 ± 6,0794
TGP (U/L)	124 ± 4,3909	121,86 ± 8,9878

Fonte: A autora (2022). Legenda: DP = desvio padrão; “AST” – Aspartato Aminotransferase; “ALT” – Alanina Aminotransferase “VCM” – Volume Corpuscular Médio; “HCM” – Hemoglobina Corpuscular Média; e “CHCM” – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$) em comparação com os controles.

Esse resultado está em concordância com estudos anteriores que investigaram o extrato etanólico de folhas de *D. angustifolia*, pertencente ao mesmo gênero, conforme mencionado por Witaicenis *et al.* (2007). Além disso, outro estudo investigou o efeito do extrato hidroetanólico das cascas de *D. brasiliensis* e demonstrou que não possui efeito teratogênico, assim como não apresentou atividade hemolítica, como evidenciou Fratoni *et al.* (2018).

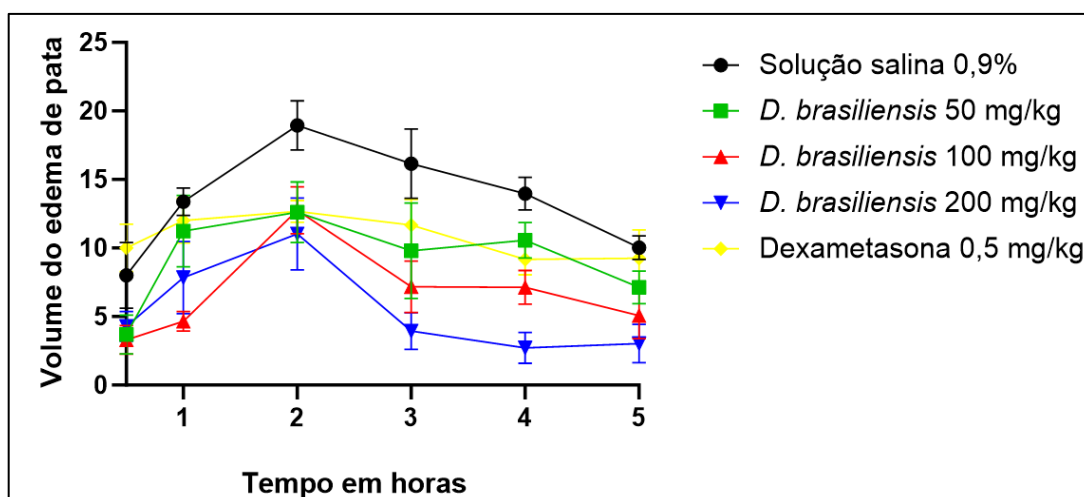
Porém, é importante ressaltar que o óleo essencial das folhas e cascas de *D. brasiliensis* revelou toxicidade em doses a partir de 1000 mg.kg⁻¹. Conforme relatado por Gomes *et al.* (2013), a dose de 1000 mg.kg⁻¹ administrada aos ratos Wistar resultou em sinais de toxicidade e excitação do SNC, indicando que o uso interno do óleo essencial não é recomendado. Esses achados fornecem informação sobre segurança para o consumo das folhas e cascas da planta, seja na forma de chás ou tinturas, corroborando com o uso tradicional da espécie, conforme descrito por Matos *et al.* (1989).

3.8.4 Avaliação da Atividade Anti-inflamatória

3.8.4.1 Edema de pata

No modelo de edema de pata, a administração de carragenina induziu uma resposta inflamatória aguda e localizada na pata do animal, caracterizada pela liberação sequencial de mediadores inflamatórios em diferentes fases. O Gráfico 1 demonstra a variação do volume do edema de pata induzido pela carragenina no período de 5 horas.

Gráfico 1 – Variação do volume da pata dos camundongos (*Mus musculus*) no modelo de edema de pata.



Fonte: A autora (2022). Nota: As concentrações de 50, 100 mg/kg e 200 mg/kg de *D. brasiliensis* foram diferentes estatisticamente ($p < 0,05$); ANOVA seguido por Teste Tukey.

No tempo de 30 minutos de observação após a indução com carragenina, o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹ foram estatisticamente significativas em relação ao grupo tratado com solução salina 0,9%. No tempo de 1 hora após a indução com carragenina, o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ foram estatisticamente significativas em relação ao grupo tratado com solução salina 0,9%. De acordo com o gráfico, o pico máximo da inflamação é alcançado 2 horas após a indução com carragenina, e observou-se que o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹ e o grupo tratado com Dexametasona 0,5 mg.kg⁻¹ foram estatisticamente significativas quando comparado ao grupo tratado com solução salina 0,9%. Este mesmo resultado também foi observado na terceira e quarta hora de observação após a indução com carragenina. Na última hora de observação, observou-se que o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹ continuou apresentando resultados estatisticamente significativos quando comparado ao grupo tratado com solução salina 0,9%. Neste período de observação os animais do grupo tratado com Dexametasona 0,5 mg.kg⁻¹ já não apresentavam uma variação no volume da pata, os animais apresentaram medidas do volume da pata próximas as medidas basais do início do ensaio, demonstrando uma recuperação do edema causado pela aplicação da carragenina.

O extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ foram capazes de reduzir o volume do edema de pata dos camundongos induzido por carragenina em todos os períodos observados quando comparado com o veículo solução salina 0,9%. No que diz respeito ao extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ demonstraram um efeito anti-inflamatório do extrato. Esses resultados sugerem que o extrato de *D. brasiliensis* possui propriedades capazes de modular a resposta inflamatória, reduzindo a liberação de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, atenuando o desenvolvimento do edema de pata induzido pela carragenina.

3.8.4.2 Bolsão de ar

O modelo de bolsão de ar induzido pela carragenina foi utilizado como uma abordagem para avaliar processos inflamatórios semelhantes aos encontrados na artrite reumatoide, uma

vez que, o bolsão de ar induzido na parte dorsal dos animais assemelha-se às membranas sinoviais do tecido conjuntivo presente nas articulações (Oliveira *et al.*, 2016).

A administração por via oral do extrato de *D. brasiliensis* inibiu consideravelmente a migração leucocitária em amostras de camundongos em todas as doses avaliadas, quando comparada com o controle negativo (Tabela 6). Especificamente, as doses de 100 e 200 mg/kg do extrato de *D. brasiliensis* apresentaram uma inibição de 64,05 e 76,91%, respectivamente, superior na migração de leucócitos em comparação com a droga de referência indometacina de 52,50%.

Tabela 6– Efeito do extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na migração leucocitária na inflamação aguda no modelo do bolsão de ar.

Grupos	Dose mg/kg	Migração de células (10 ⁵ / ml)	Inibição (%)
Solução salina 0,9%	-	13,77 ± 0,11	-
Indometacina	10	6,54 ± 0,15*	52,50
Extrato de folhas <i>D. brasiliensis</i>	50	8,29 ± 0,23*	39,80
	100	4,95 ± 0,17*	64,05
	200	3,18 ± 0,24*	76,91

Fonte: A autora (2022). Legenda: Valores representam a média ± desvio padrão (n=6). * Diferente estatisticamente do controle negativo (veículo); ANOVA seguido por Bonferroni, p<0,05.

3.8.4.3 Peritonite

O modelo farmacológico de peritonite é utilizado para estudar a resposta inflamatória no peritônio, uma membrana serosa que reveste a cavidade abdominal. A peritonite é caracterizada por uma inflamação do peritônio, geralmente causada por infecção bacteriana, lesão traumática ou outras condições inflamatórias. A administração oral do extrato de *D. brasiliensis* demonstrou um efeito na inibição da migração de células de leucócitos e neutrófilos em todas as doses testadas, quando comparada ao grupo controle negativo (Tabela 7). Especificamente, as doses de 100 e 200 mg/kg do extrato de *D. brasiliensis* apresentaram uma inibição superior na migração de leucócitos (56,38 e 77,05%), respectivamente, e neutrófilos (60,00 e 64,21%), respectivamente, em comparação com a droga de referência indometacina para leucócitos (55,25 %) e neutrófilos (52,89%).

Tabela 7– Efeito do extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na migração de leucócitos e neutrófilos na inflamação aguda no modelo de peritonite.

Grupos	Dose mg/kg	Leucócitos (10 ⁵ / ml)	Leucócitos inibição (%)	Neutrófilo (10 ⁵ /mL)	Neutrófilos inibição (%)
Solução salina 0,9%	-	6,19 ± 0,20	-	3,80 ± 0,09	-
Indometacina	10	2,77 ± 0,19*	55,25	1,79 ± 0,11*	52,89
Extrato de folhas <i>D. brasiliensis</i>	50	3,19 ± 0,10*	48,46	2,14 ± 0,10*	43,68
	100	2,70 ± 0,14*	56,38	1,52 ± 0,16*	60,00
	200	1,42 ± 0,12*	77,05	1,36 ± 0,13*	64,21

Fonte: A autora (2022). Legenda: Valores representam a média ± desvio padrão (n=6). * Diferente estatisticamente do controle negativo (veículo); ANOVA seguido por Bonferroni, p<0,05.

A migração de leucócitos para o local inflamatório desempenha um papel crucial na resposta celular durante a inflamação aguda. Esse processo é mediado por várias citocinas inflamatórias, incluindo histaminas, prostaglandinas e bradicininas, entre outras. A inibição da migração de leucócitos e neutrófilos pode ser um indicativo do potencial efeito anti-inflamatório do extrato de *D. brasiliensis*.

Os resultados obtidos sugerem que o extrato de *D. brasiliensis* possui propriedades capazes de modular a resposta inflamatória, resultando na inibição da migração de leucócitos e neutrófilos. Essa inibição pode ser atribuída à presença de compostos bioativos no extrato, os quais podem interferir na sinalização das citocinas inflamatórias e, assim, reduzir a resposta inflamatória. Pesquisas de outros autores demonstraram que sesquiterpenos drimaniais presentes no extrato de *D. brasiliensis* exibem atividade anti-inflamatória (Burgos *et al.*, 2020^a). O mecanismo de ação desse efeito está relacionado à redução da atividade das citocinas pró-inflamatórias e à diminuição da atividade do fator de transcrição NF-κB, responsável pela regulação da expressão das citocinas pró-inflamatórias (Yang *et al.*, 2020; Burgos *et al.*, 2020^a). Além disso, foi observado que o extrato de *D. winteri* pode aumentar a expressão gênica da citocina anti-inflamatória IL-10 (BURGOS *et al.*, 2020b).

Essas descobertas reforçam a possibilidade de o extrato de *D. brasiliensis* ter potencial terapêutico no contexto de distúrbios inflamatórios. No entanto, é importante ressaltar que são necessários estudos adicionais para aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação envolvidos e avaliar a eficácia e segurança do extrato vegetal.

3.8.5 Atividade Antitumoral

Os resultados deste ensaio indicaram que a dose de 300 mg/kg do extrato de *D. brasiliensis* apresentou uma inibição tumoral de 64,33%, superior comparado aos outros tratamentos, conforme dados da Tabela 8. No entanto, a dose de 400 mg/kg, apresentou diminuição da taxa de inibição, sugestionando uma queda na inibição tumoral, o efeito observado não é dose-dependente.

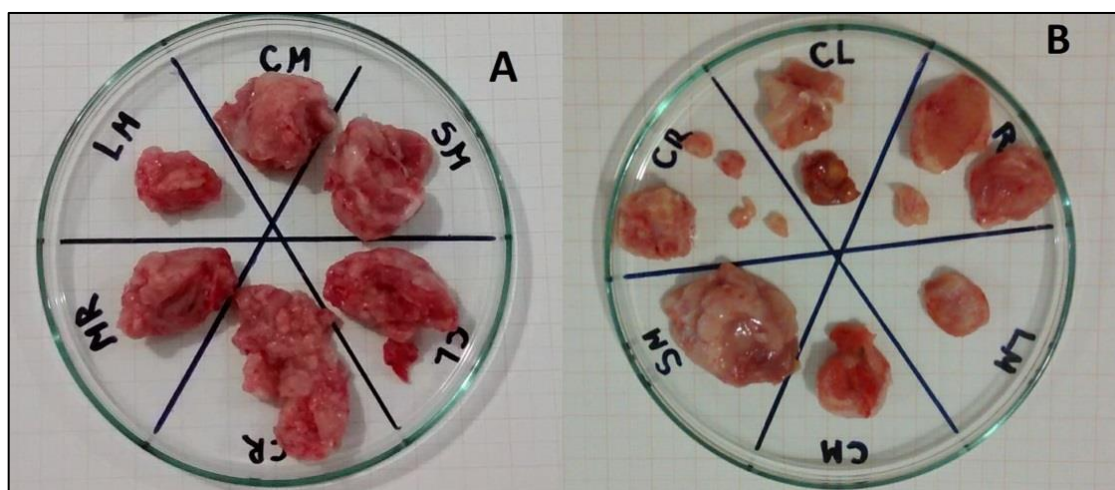
Tabela 8– Inibição tumoral dos tratamentos com extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* e a droga de referência metotrexato.

Tratamentos	<i>D. brasiliensis</i> 200 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 300 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 400 mg/kg	Metotrexato 1,5 mg/kg
Inibição Tumoral	36,42%	64,33%	16,62%	84,34%

Fonte: A autora (2023).

Os tumores foram retirados e uma análise macroscópica dos tumores removidos dos animais revelou que eles eram sólidos, invasivos, aderentes à epiderme e apresentavam-se vascularizados, conforme Figura 2.

Figura 2– Fotografias dos tumores retirados dos animais do grupo controle negativo e grupo tratado com a dose de 200 mg/kg do extrato de folhas de *D. brasiliensis*.



Legenda: Tumores retirados dos animais do grupo controle negativo (A), Tumores retirados dos animais do grupo tratado com 200 mg/kg do extrato de *D. brasiliensis* (B). FONTE: A autora (2022).

Os pesos dos órgãos dos grupos controles e grupos tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* foram registradas como valor absoluto (g) e valor relativo (%),

conforme Tabela 9. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise de variância (ANOVA) dos pesos dos órgãos e tumores entre os grupos controles e tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis*.

Tabela 9 - Peso dos órgãos e tumores dos animais tratados com solução salina, metotrexato e tratados com extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*.

Órgãos	Valores	Tratamentos				
		Solução salina 0,9%	<i>D. brasiliensis</i> 200 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 300 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 400 mg/kg	Metotrexato 1,5 mg/kg
Fígado	Absoluto (g)	2,75±0,58	2,88±1,58	2,05±0,32	2,03±0,10	3,34±0,35
	Relativo (%)	5,80±1,02	6,37±2,53	5,82±0,44	5,74±0,23	6,37±2,53
Baço	Absoluto (g)	0,38±0,13	0,40±0,19	0,25±0,04	0,24±0,05	0,23±0,03
	Relativo (%)	0,80±0,25	0,89±0,03	0,71±0,06	0,66±0,13	0,45±0,04
Pulmão	Absoluto (g)	0,22±0,02	0,20±0,04	0,18±0,02	0,19±0,05	0,27±0,06
	Relativo (%)	0,46±0,03	0,47±0,07	0,51±0,07	0,53±0,16	0,55±0,12
Rim	Absoluto (g)	0,51±0,04	0,50±0,10	0,40±0,06	0,36±0,02	0,56±0,06
	Relativo (%)	1,09±0,09	1,16±0,13	1,14±0,13	1,02±0,05	1,12±0,15
Tumor	Absoluto (g)	2,60±1,26	1,37±0,92	1,0±0,76	1,87±0,86	2,95±1,39
	Relativo (%)	5,50±2,64	3,10±1,83	2,89±2,21	5,45±2,85	3,83±1,84

Fonte: A autora (2022). Legenda: Valores representam a média ± desvio padrão (n=6). * Diferente estatisticamente do controle negativo (veículo). ANOVA seguido por Bonferroni, p<0,05.

Foi realizado a análise do sangue dos animais dos grupos controle e tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* e a comparação estatística (ANOVA) dos parâmetros hematológicos e bioquímicos não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Dessa forma, é possível intuir que a ingestão do extrato de *D. brasiliensis* não alterou os parâmetros sanguíneos nos animais submetidos ao experimento, conforme Tabela 10.

Tabela 10 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos camundongos do grupo controle e grupo tratado com extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis*.

Parâmetros	Tratamentos				
	Solução salina 0,9%	Metotrexato 1,5 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 200 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 300 mg/kg	<i>D. brasiliensis</i> 400 mg/kg
Hematológicos					
Hemácias (milhões/ μ L)	4,89±0,45	5,21±0,43	4,96±0,56	5,28±0,33	4,55±0,37
Hemoglobina (g/dL)	14,6±1,42	15,6±1,36	14,8±1,83	15,9±1,42	13,5±1,14

Hematócrito (%)	43,8±4,26	47,0±4,14	44,5±5,53	47,8±3,37	40,6±3,44
VCM (fL)	90,6±1,19	91,5±0,90	90,7±1,10	91,4±1,12	90,3±1,17
HCM (pg)	29,9±0,40	30,1±0,10	30,0±0,42	30,1±0,12	29,9±0,44
CHCM (%)	33,1±0,11	33,2±0,07	33,1±0,13	33,1±0,11	33,08±0,12
Leucócitos (cél/mm ³)	6850±588,1	7220±895,3	6300±787,4	6783±1023,7	6620±515,4
Segmentados (%)	44,33±2,13	43,80±2,48	45,33±1,97	45,50±4,03	44,60±1,62
Eosinófilos (%)	1,5±0,76	1,4±0,80	1,5±0,76	1,5±0,76	1,6±0,8
Linfócitos Típicos (%)	52,6±1,70	53,0±2,19	52,0±1,82	51,5±2,69	52,6±1,85
Monócitos (%)	1,5±0,76	1,8±0,75	1,16±0,37	1,50±0,76	1,20±0,40
Plaquetas (cél/mm ³)	359666±4771	375840±3948	322333±4048	361500±8279	313800±6919
	6	8	3	2	6
Parâmetros Bioquímicos					
Uréia (mg/dL)	27,0±3,13	38,7±1,71	32,5±5,0	35,0±5,4	30,6±1,35
Creatinina (mg/dL)	0,37±0,03	0,44±0,05	0,38±0,06	0,40±0,05	0,36±0,06
AST (U/L)	70,5±4,60	76,2±6,43	81,2±5,87	70,1±5,89	69,8±9,89
ALT (U/L)	66,1±3,80	68,4±4,82	74,0±5,77	62,3±6,87	62,0±8,46

Fonte: A autora (2023). Legenda: DP = desvio padrão; “AST” – Aspartato Aminotransferase; “ALT” – Alanina Aminotransferase “VCM” – Volume Corpuscular Médio; “HCM” – Hemoglobina Corpuscular Média; e “CHCM” – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

Nota: Valores representam a média ± desvio padrão (n=6). * Diferente estatisticamente do controle negativo (veículo). ANOVA seguido por Bonferroni, p<0,05.

Embora os resultados não tenham sido positivos para administração por via oral, é possível que a alternância de via de administração possa gerar resultados mais promissores. O mecanismo de ação da atividade antitumoral de *D. brasiliensis* ainda não foi completamente compreendido. O gênero *Drimys*, do qual *D. brasiliensis* faz parte, é conhecido por conter sesquiterpenos responsáveis pela atividade antitumoral (Abu-Izneida *et al.*, 2020). Há estudos com compostos isolados que apresentam atividade antitumoral, como é o caso dos sesquiterpenos drimanos da espécie *D. winteri* demonstraram que compostos isolados, como drimenol, isonordrimenona e poligodial, apresentaram capacidade de reduzir a viabilidade celular nas concentrações 7,37 µg.mL⁻¹, 4,71 µg.mL⁻¹ e 4,00 µg.mL⁻¹, respectivamente (Russo *et al.*, 2019). Da mesma forma, em outro estudo os compostos isolados do extrato das cascas de *D. brasiliensis*, denominados 1-β-(p- cumaroiloxi)-poligodial, drimanal e 1-β-(p- metoxicinamoil)-poligodial demonstraram atividade antiproliferativa contra diferentes linhagens de sarcoma, carcinomas, leucemias e linfomas (Fratoni *et al.*, 2018).

No entanto, a atividade antitumoral observada pode estar relacionada às propriedades anti-inflamatórias do extrato vegetal. Nos estudos de peritonite em particular, observou-se que *D. brasiliensis* foi capaz de agir na fase terminal da inflamação aguda, que é caracterizada pelo

recrutamento de prostaglandinas e citocinas, além de inibir a migração de leucócitos e neutrófilos. É amplamente reconhecida a correlação entre a sinalização de citocinas pró-inflamatórias, a ativação de fatores de transcrição e o desenvolvimento tumoral (Coussens; Werb, 2002; Didonato; Mercurio; Karin, 2012). Terapias multialvo que visam interferir no microambiente tumoral são alternativas promissoras para impedir a progressão e as metástases das células tumorais (Mantovani, 2018). Algumas espécies vegetais apresentam potencial como alternativas para o tratamento antitumoral devido às suas propriedades anti-inflamatórias (Aziz *et al.*, 2008). No caso específico de *D. brasiliensis*, estudos complementares devem ser conduzidos para estabelecer a correlação entre a atividade anti-inflamatória e antitumoral demonstrada pela espécie. Além disso, é importante elucidar as possíveis vias metabólicas, rotas de eliminação e cinética dos compostos isolados (Bhattaram *et al.*, 2002). Esses estudos são essenciais para integrar os dados obtidos em ensaios farmacológicos e estudos clínicos, a fim de garantir a segurança e a eficácia do potencial fitofármaco.

4. CONCLUSÃO

O extrato etanólico obtido das folhas de *D. brasiliensis* evidenciou atividade anti-inflamatória principalmente na dose de 100 e 200 mg.kg⁻¹ e antitumoral na dose de 300 mg.kg⁻¹ em mamíferos *M. musculus*, as quais podem ser atribuídas à presença de marcadores sesquiterpenos, reconhecidos por sua capacidade de exercer tais efeitos terapêuticos. Adicionalmente, o extrato revelou um teor significativo de compostos fenólicos sendo estes os compostos majoritários. Foi observada baixa toxicidade do extrato de *D. brasiliensis*, o que reforça a segurança no consumo das folhas e cascas, seja na forma de chás ou tinturas, ratificando sua utilização tradicional. É necessário que futuros estudos sejam conduzidos para aprofundar o entendimento acerca da biodisponibilidade e farmacocinética do extrato vegetal. Ademais, os resultados promissores desta pesquisa apontam para a necessidade de investigações mais aprofundadas, a fim de elucidar os mecanismos subjacentes à interação entre o processo inflamatório e o microambiente tumoral.

REFERÊNCIAS

- ABU-IZNEIDA, *et al.* Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. **Pharmacology Research**, v. 161, p. 105165, 2020.
- ANESE, S. *et al.* Bioherbicidal activity of drimane sesquiterpenes from *Drimys brasiliensis* Miers roots. **Industrial Crops and Products**, v. 74, p. 28-35, 2015a.
- ANESE, S. *et al.* Insecticidal action of *Drimys brasiliensis* Miers on black citrus aphid. **Revista Ciência Agronômica**, v. 49, n. 3, 2018.
- ANESE, S. *et al.* Phytotoxic potential of *Drimys brasiliensis* Miers for use in weed control. **Acta Scientiarum Agronomy**, v. 37, n. 4, p. 505, 2015b.
- ANESE, S. *et al.* Seasonal variation in phytotoxicity of *Drimys brasiliensis* Miers. **Idesia (Arica)**, v. 32, n. 3, p. 109-116, 2014.
- ANVISA. **Formulários de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 463, de 27 de janeiro de 2021. v. 2, p. 125, 2021.
- ARIAS, H. R., *et al.* Drimane Sesquiterpenoids Noncompetitively Inhibit Human $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors with Higher Potency Compared to Human $\alpha 3\beta 4$ and $\alpha 7$ Subtypes. **Journal of Natural Products**, v. 27; n. 81, p. 811-817, 2018.
- AUSTRALIA, A. Flora of Australia Winteraceae. Disponível em: <<https://profiles.ala.org.au/opus/foa/profile/Winteraceae>>. Acesso em: 4 fev. 2021.
- AZIZ, M. H., *et al.* Plumbagin, a medicinal plant-derived naphthoquinone, is a novel inhibitor of the growth and invasion of hormone refractory prostate cancer. **Cancer Research**, v.68, n. 21, p. 9024-9032, 2008.
- BAEK, A. E. Bacteria benefit tumor cells. **Science Signaling**, v. 15, n. 729, p. eabq4492, 2022.
- BARRERO, A. F., *et al.* Chemical composition of the essential oil from *Drimys winteri* forst. Wood. **Journal of Essential Oil Research**, v. 12, n. 6, p. 685–688, 2000.
- BARROSA, K. H., *et al.* Polygodial, a sesquiterpene isolated from *Drimys brasiliensis* (Winteraceae), triggers glucocorticoid-like effects on pancreatic beta-cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 258, p. 245-256, 2016.
- BERRY, Paul E. “Canellales”. **Encyclopedia Britannica**. Disponível em: <<https://www.britannica.com/plant/Canellales#ref1242708>>. Acesso em: 6 fev. 2021.
- BHATTARAM, V. *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. **International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 9, n. 3, p.1-33, 2002.

BOMBAÇA, A. C. S, *et al.* Trypanocidal activity of natural sesquiterpenoids involves mitochondrial dysfunction, ROS production and autophagic phenotype in *Trypanosoma cruzi*. **Molecules**, v. 28, n. 23, p. 2800, 2018.

BRIDI, R.; *et al.* Antioxidant effect of extracts from native chilean plants on the lipoperoxidation and protein oxidation of bovine muscle. **Molecules**, v. 24, p. 3264, 2019.

BUJAK, J. K. *et al.* Inflammation, Cancer and Immunity—Implication of TRPV1 Channel. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 2019.

BÜLOW, N.; KÖNIG, W. The role of germacrene D as a precursor in sesquiterpene biosynthesis: investigations of acid catalyzed, photochemically and thermally induced rearrangements. **Phytochemistry**, v. 55, n. 2, p. 141-168, 2000.

BURGOS, V. *et al.* Drimenol, isodrimeninol and polygodial isolated from *Drimys winteri* reduce monocyte adhesion to stimulated human endothelial cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 146, 2020a.

BURGOS, V. *et al.* *Drimys winteri* and isodrimeninol decreased foam cell formation in THP-1 derived macrophages. **Food and Chemical Toxicology**, v. 146, 2020b.

CABRAL, A.; MELLO-SILVA, R. (in memoriam) Winteraceae in flora e funga do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB15324>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

CAVALCANTE DA SILVA, G. *et al.* Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Saline Extract and Lectin-Rich Fraction from *Microgramma vacciniifolia* Rhizome in Mice. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 6, p. e2100125, 2021.

CDBP. Plantas de uso medicinal en chile indígena y tradicional. **Centro de Documentación de Bienes Patrimoniales**. Disponível em: <<https://www.cdbp.gob.cl/galeria/plantas-de-uso-medicinal-en-chile-indigena-y-tradicional>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

CECHINEL FILHO, V. *et al.* Isolation and identification of active compounds from *Drimys winteri* barks. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62, n. 3, p. 223–227, 1998.

CEPEDA, G.; LISANGAN, M.; SILAMBA, I. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit kayu akway (*Drimys piperita* hook f.) terhadap bakteri patogen (Antibacterial Activities of Akway (*Drimys piperita* Hook f.) Bark Extracts on Pathogenic Bacteria). **Journal Agritech**, v. 35, n. 02, p. 170, 2015.

CEPEDA, G.; SANTOSO, B.; LISANGAN, M. Kandungan fenol, flavonoid dan terpenoid ekstrak metanol daun akway (*Drimys piperita* Hook f.). **Agrotek**, v. 2, n. 1, 2018.

CHASE, M. *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2016.

CICCIÓ, J. F. Aceites esenciales de las hojas y de los frutos verdes de *Drimys granadensis* (Winteraceae). **Revista de Biología Tropical**, v. 44, p. 29–33, 1997.

CLAUDINO, V. *et al.* Drimanes from *Drimys brasiliensis* with leishmanicidal and antimalarial activity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 2, p. 140-144, 2013.

CNCFlora. *Drimys brasiliensis* in Lista Vermelha da flora brasileira versão 2012.2 **Centro Nacional de Conservação da Flora**. Disponível em <[http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Drimys brasiliensis](http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Drimys%20brasiliensis)>. Acesso em: 15 set. 2022.

CORRÊA, D. S., *et al* Anti-leishmanial and anti-tripanosomal potencial of polygodial isolated from stem barks of *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Parasitology Research**, v. 109, n. 1, p. 231-236, 2011.

COUSSENS, L. M.; WERB Z. Inflammation and Cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002.

DIDONATO, J. A.; MERCURIO, F.; KARIN, M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer. **Immunol Rev**, v. 246, n. 1, p. 379-400, 2012.

DRANOFF, G.; FEARON, D. Tumour immunology. **Current Opinion in Immunology**, v. 25, n. 2, p. 189–191, 2013.

DUARTE, E. Estrutura populacional de *Drimys angustifolia* Miers em um fragmento de Floresta Ombrófila Mista Alto-Montana, Urubici, SC. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 18, p. 30-37, 2019.

EL SAYAH, M. *et al.* Action of the extract of *Drymis winteri* on contraction induced by inflammatory mediators, compound 48/80 and ovalbumin of the guinea-pig trachea in vitro. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 28, n. 5, p. 699-704, 1997.

ENGEVIK, A.; KAJI, I.; GOLDENRING, J. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 2, p. 573-602, 2020.

FEILD, T. *et al.* Winteraceae Evolution: An Ecophysiological Perspective. **Annals of the Missouri Botanical Garden**. v. 87, n 3, p. 323-334, 2000.

FEILD, T.; BRODRIBB, T.; HOLBROOK, N. Hardly A Relict: Freezing and The Evolution of Vesselless Wood in Winteraceae. **Evolution**, v. 56, n. 3, p. 464-478, 2002.

FERREIRA, B., *et al.* Sesquiterpene polygodial from *Drimys brasiliensis* (Winteraceae) down-regulates implant-induced inflammation and fibrogenesis in mice. **Journal of Natural Products**, v.8, n.12, p. 3698-3705, 2020.

FERREIRA, S. H. A new method for measuring variations of rat paw volume. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 31, n. 9, p. 648, set. 1979.

FIORENTINO, S. *et al.* La fitoterapia como fuente de medicamentos reguladores del metabolismo tumoral y activadores de la respuesta inmunitaria. **Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, v. 42, n. 163, p. 132–144, jun. 2018.

FLORA DO BRASIL. **Flora e Funga do Brasil - Drimys J.R.Forst. & G.Forst.** Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15323>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

FRATONI, E. *et al.* Antiproliferative and toxicological properties of drimanes obtained from *Drimys brasiliensis* stem barks. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 1498-1506, 2018.

FRATONI, E. *et al.* Further drimane sesquiterpenes from *Drimys brasiliensis* stem barks with cytotoxic potential. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 389, n. 7, p. 791-797, 2016.

GASTALDI, B. *et al.* Nutraceutical properties of herbal infusions from six native plants of Argentine Patagonia. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 73, n. 3, p. 180-188, 2018.

GAVIRIA, M. *et al.* Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of *Drimys granadensis* L.f. Leaves from Colombia. **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 3, p. 532-539, 2011.

GBIF. *Drimys andina* (Reiche) R.A.Rodr. & Quezada in GBIF Secretariat. **GBIF Backbone Taxonomy**. Disponível em: <<https://doi.org/10.15468/39omei>>. Acesso em: 05 maio 2023a.

GBIF. *Drimys piperita* Hook.fil. in GBIF Secretariat. **GBIF Backbone Taxonomy**. Disponível em: <https://doi.org/10.15468/39omei> . Acesso em: 05 maio 2023b.

GIORDANI, C. *et al.* Insecticidal activity of four essential oils extracted from Chilean Patagonian plants as potential organic pesticides. **Plants**, v. 11, n. 15, p. 2012, 2022.

GOMES, M. *et al.* Biological assessment (antiviral and antioxidant) and acute toxicity of essential oils from *Drimys angustifolia* and *D. brasiliensis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 284-290, 2012.

GOMES, M. *et al.* Cytotoxic activity evaluation of essential oils and nanoemulsions of *Drimys angustifolia* and *D. brasiliensis* on human glioblastoma (U-138 MG) and human bladder carcinoma (T24) cell lines in vitro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 259-267, 2013.

GONÇALVES, G. E. G., *et al.* Antitrypanosomal activity of epi-polygodial from *Drimys brasiliensis* and its effects in cellular membrane models at the air-water interface. **Bioorganic Chemistry**, v. 84, p. 186-191, 2019.

HE, G.; KARIN, M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. **Cell Research**, v. 21, n. 1, p. 159-168, jan. 2011.

HERLINA, T., *et al.* Flavonoids from stem bark of akway (*Drimys beccariana* Gibbs) and their antimalarial properties. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1280, n. 2, 2019.

HUANG, L. *et al.* Inflammation and Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach to Identifying Opportunities for Treatment and Prevention. **Cancers**, v. 14, n. 6, p. 1367, 8 mar. 2022.

JAHANGEER, M. *et al.* Therapeutic and Biomedical Potentialities of Terpenoids – A Review. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 15, n. 2, p. 471-483, 2021.

JARA-ARANCIO, P. *et al.* Leaf morphological and genetic divergence in populations of *Drimys* (Winteraceae) in Chile. **Genetics and Molecular Research**, v. 11, n. 1, p. 229-243, 2012.

LAGO, J. *et al.* Intraspecific variation in the essential oils from *Drimys brasiliensis* Leaves and Stem Barks. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 2, p. 1934578X1100600, 2011.

LAGO, J. H. G. *et al.* Chemical composition and anti-inflammatory evaluation of essential oils from leaves and stem barks from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 1760-1765, 2010.

LAM, N. *et al.* *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its monoterpene constituents in treating protozoan and helminthic infections. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, p. 110624, 2020.

LEITE, P.; CAMARGOS, L.; CASTILHO, R. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, 2021.

LIMBERGER, R. *et al.* Comparative analysis of volatiles from *Drimys brasiliensis* Miers and *D. angustifolia* Miers (Winteraceae) from Southern Brazil. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, n. 3, p. 130-137, 2007.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. DE A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.

MALEKI, S.; CRESPO, J.; CABANILLAS, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. **Food Chemistry**, v. 299, p. 125124, 2019.

MALHEIROS, A. *et al.* A sesquiterpene drimane with antinociceptive activity from *Drimys winteri* bark. **Phytochemistry**, v. 57, n. 1, p. 103-107, 2001.

MALHEIROS, A., *et al.* Antifungal activity of drimane sesquiterpenes from *Drimys brasiliensis* using bioassay-guided fractionation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 335-9, 2005.

MANTOVANI, A. The Inflammation – Cancer Connection. **The FEBS journal**, v. 285, n. 4, p. 638-640, 2018.

MARIN, V. *et al.* Oxidation of isodrimeninol with PCC yields drimane derivatives with activity against candida yeast by inhibition of Lanosterol 14- α demethylase. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1101, 2020.

MARIN, V., *et al.* Drimane sesquiterpene aldehydes control candida yeast isolated from candidemia in chilean patients. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 23, n. 19, p. 11753, 2022.

- MARIOT, A. *et al.* Estrutura populacional e incremento corrente anual de casca-de-anta (*Drimys brasiliensis* Miers - Winteraceae) em Caçador, Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, p. 168–178, jun. 2010.
- MARIOT, A.; MANTOVANI, A.; REIS, M. Bark harvesting systems of *Drimys brasiliensis* Miers in the Brazilian Atlantic Rainforest. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 86, n. 3, p. 1315-1326, 2014.
- MARTINI, L.H., *et al.* The sesquiterpenes polygodial and drimaniol in vitro affect glutamatergic transport in rat brain. **Neurochemical Research**, v. 31, p. 431–438, 2006.
- MATOS, F. J. A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas medicinais do nordeste do Brasil, v. 2, p. 144, 1989.
- MECCHI, M.; LAGO, J. Chemical constituents derived from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Natural Product Research**, v. 27, n. 20, p. 1927-1929, 2013.
- MEDA, A. *et al.* Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Faso honey, as well as their radical scavenging activity. **Food Chemistry**, v. 91, p. 571-577, 2005.
- MEINHART, A. *et al.* Rutin in herbs and infusions: screening of new sources and consumption estimation. **Food Science and Technology**, v. 40, n. 1, p. 113-120, 2020.
- MENDES, G. *et al.* Anti-hyperalgesic properties of the extract and of the main sesquiterpene polygodial isolated from the barks of *Drimys winteri* (Winteraceae). **Life Sciences**, v. 63, n. 5, p. 369-381, 1998.
- MENEGHETTI, C.; REBELO, R.; VITORINO, M. Efeito do óleo essencial das folhas de *Drimys angustifolia* em colônias de *Acromyrmex spp.* em plantio de *Pinus taeda*. **Floresta**, v. 45, n. 4, p. 755, 2015.
- MEROTTO, J., *et al.* Anti-lipid potencial of *Drimys brasiliensis*. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, n. 50, p. S370-S374, 2017.
- MIGUEL, O. G. Ensaio sistemático de análise fitoquímica. Apostila da disciplina de fitoquímica do curso de farmácia da UFPR, Curitiba, 2003.
- MONSÁLVEZ, M. *et al.* Antifungal effects of n-hexane extract and essential oil of *Drimys winteri* bark against Take-All disease. **Industrial Crops and Products**, v. 31, n. 2, p. 239-244, 2010.
- MONTENEGRO, I. *et al.* Comparative study on the larvicidal activity of drimane sesquiterpenes and nordrimane Compounds against *Drosophila melanogaster* larva. **Molecules**, v. 18, n. 4, p. 4192-4208, 2013.
- MUÑOZ, O., *et al.* Comparison of the essential oils of leaves and stem bark from two different populations of *Drimys winteri* a Chilean herbal medicine. **Natural Products Communication**, v. 6, n. 6, p.879-82, 2011.

MUÑOZ, O.M. *et al.* Medicinal plants of Chile: Evaluation of their anti-trypanosoma cruzi activity. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 68, n. 5, p. 198–202, 2013.

MUÑOZ-CONCHA, D. *et al.* Presence of polygodial and drimenol in *Drimys* populations from Chile. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, n. 7, p. 434–438, 2007.

MUÑOZ-CONCHA, D.; VOGEL, H.; RAZMILI, I. Variación de compuestos químicos en hojas de poblaciones de *Drimys* spp. (Magnoliophyta: Winteraceae) en Chile. **Revista Chilena de Historia Natural**, v. 77, n. 1, 2004.

NEGANOVA, M. *et al.* Therapeutic Influence on Important Targets Associated with Chronic Inflammation and Oxidative Stress in Cancer Treatment. **Cancers**, v. 13, n. 23, p. 6062, 1 dez. 2021.

NEGRI, L. M. *et al.* Effect of different drying conditions on volatile compounds of Canelo pepper (*Drimys winteri*). **Journal of Phytochemistry**, p. 56–61, 16 set. 2020.

OCHWANG'I, D. O. *et al.* Cytotoxic activity of medicinal plants of the Kakamega County (Kenya) against drug-sensitive and multidrug-resistant cancer cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 215, p. 233–240, 6 abr. 2018.

ODONNE, G. *et al.* When local phytotherapies meet biomedicine. Cross-sectional study of knowledge and intercultural practices against malaria in Eastern French Guiana. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 279, p. 114384, 2021.

OECD. **Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method**. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 2002.

OLIVEIRA, A. M. DE *et al.* Evaluation of acute toxicity, genotoxicity and inhibitory effect on acute inflammation of an ethanol extract of *Morus alba* L. (Moraceae) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 162–168, 24 dez. 2016.

OMS. **OMS apoia medicina tradicional comprovada cientificamente**. Disponível em: <<https://www.afro.who.int/pt/news/oms-apoia-medicina-tradicional-comprovada-cientificamente>>. Acesso em: 16 jul. 2022a.

OMS. **Reunión Regional Sobre Medicina Tradicional y Plantas Medicinales**. Disponível em: <<https://www3.paho.org/spanish/ad/ths/ev/PM-MedicinaTradicional.pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2022b.

OSHIRO, M. C. *et al.* Avaliação da atividade inseticida do extrato bruto das folhas de *Drimys brasiliensis* Miers sobre *Aedes aegypti*. In: Giselle Medeiros da Costa One. (Org.). **Farmácia: os desafios da pesquisa na atualidade 2**. 1ed. João Pessoa. v. 1, p. 205–222, 2021.

PARREIRA, R. M., *et al.* Phytochemical profile and in vitro evaluation of extracts from leaves of *Drimys brasiliensis* (Winteraceae) against bovine and equine herpesviruses. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 7, p. 122–127, 2017.

PAZ ROBLES, C. *et al.* Two drimane lactones, valdiviolide and 11-epivaldiviolide, in the form of a 1:1 cocrystal obtained from *Drimys winteri* extracts. **Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry**, v. 70, n. 12, p. 1112-1115, 2014.

PAZ, C. *et al.* Antifungal Effects of Drimane Sesquiterpenoids Isolated from *Drimys winteri* against *Gaeumannomyces graminis* var. tritici. **Applied and Environmental Microbiology Journal**, v. 86, n. 24, p. e01834-20, 2020.

PAZ, C. *et al.* Assessment of insecticidal responses of extracts and compounds of *Drimys winteri*, *Lobelia tupa*, *Viola portalesia* and *Vestia foetida* against the granary weevil *Sitophilus granarius*. **Industrial Crops and Products**, v. 122, p. 232-238, 2018.

PAZ, C., ORTIZ, L., DEUIS, J. R., VETTER, I. Polygodial, a drimane sesquiterpenoid dialdehyde purified from *Drimys winteri*, inhibits voltage-gated sodium channels. **Natural Products Research**, v.36, n.24, p. 6318-6323, 2022.

PAZA C., *et al.* Drimendiol, a drimane sesquiterpene with quorum sensing inhibition activity. **Natural Products Communication**, v.8, n. 2, p. 147-148, 2013.

PEREZ-VIZCAINO, F.; FRAGA, C. Research trends in flavonoids and health. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 646, p. 107-112, 2018.

PERREIRA-TORRES, D. *et al.* *In vitro* modulation of *Drimys winteri* bark extract and the active compound polygodial on *Salmo salar* immune genes after exposure to *Saprolegnia parasitica*. **Immunology**, v. 59, p. 103–108, 2016.

PLADIO, L. P.; VILLASENOR, I. Anti-Spasmodic Constituents from *Drimys piperita* Hook F. - Leaves. **Philippine Journal of Science**. v. 133, p. 17- 21, 2017.

PRATIWI, R. *et al.* Tonic effect of the ethanol extract of *Drymis* sp. stem bark from Papua of mice (*Mus musculus*). **Resources Development toward Civil Society Based on Local Wisdom**. 1. ed. p. 212-220, 2018.

QUINTANA, R *et al.* Effect of an infusion of canelo and bitter lupin on *Aegorhinus superciliosus* adults. **Ciencia e Investigacion Agraria**, v. 38, n 3, p. 397-403, 2011.

RAMOS-INZA, S. *et al.* NSAIDs: Old Acquaintance in the Pipeline for Cancer Treatment and Prevention—Structural Modulation, Mechanisms of Action, and Bright Future. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 22, p. 16380–16421, 25 nov. 2021.

REBOLLEDO, R., *et al.* The effects of the essential oil and hydrolate of canelo (*Drimys winteri*) on adults of *Aegorhinus superciliosus* in the laboratory. **Ciência e Investigacion Agraria**, v. 39, n. 3, p. 481-488, 2012.

RIBEIRO, V. *et al.* Chemical composition and larvicidal properties of the essential oils from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae) on the cattle tick *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* and the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. **Parasitology Research**, v. 102, n. 3, p. 531-535, 2007.

- ROBLES-KELLY, C. *et al.* Effect of drimenol and synthetic derivatives on growth and germination of botrytis cinerea: Evaluation of possible mechanism of action. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 141, p. 50–56, 2017.
- ROCHA, L. *et al.* Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e44101018282, 2021.
- RUIZ, E. *et al.* Flavonoids as chemosystematic markers in chilean species of *Drimys* j.r. forst. Et g. Forst. (Winteraceae). **Boletín de la Sociedad Chilena de Química**, v. 47, n. 3, 2002.
- RUSSO, A. *et al.* Antigrowth activity and induction of apoptosis in human melanoma cells by *Drymis winteri* forst extract and its active components. **Chemico-Biological Interactions**, v. 305, p. 79-85, 2019.
- SALCEDO, C. D., *et al.* Evaluación de la capacidad bactericida de extractos vegetales de distinta polaridad de *Drimys granadensis*. **Revista Peruana de Biología**, v. 26, n. 1, p. 135-142, 2019.
- SANTOS, T. *et al.* Chemical characterization of essential oils from *Drimys angustifolia* miers (Winteraceae) and antibacterial activity of their major compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 1, p. 164-170, 2013.
- SCHEIDT, C. *et al.* Evidence for the involvement of glutamatergic receptors in the antinociception caused in mice by the sesquiterpene drimanial. **Neuropharmacology**, v. 43, n. 3, p. 340-347, 2002.
- SHAWKI, S. *et al.* Colon Cancer: Inflammation Associated Cancer. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 27, n. 2, p. 269–287, abr. 2018.
- SILVEIRA, A. C. O. *et al.* Antibacterial activity and toxicity of *Drimys brasiliensis*. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, n. 7, p. 935-40, 2012.
- SIMÕES, C.M.O.; *et al.* **Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, Ed. Da Universidade/UFRGS. p. 147, 1986.
- SINGLETON, V. L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology: Oxidants and Antioxidants Part A*. **Academic Press**, v. 299, p. 152–178, 1999.
- SOBOTTKA, A. *et al.* Potencial antimicrobiano e caracterização fitoquímica de extratos da casca do caule de *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 1, p. 66, 2020.
- STOCK, C. C. *et al.* Sarcoma 180 inhibition screening data. **Cancer Research**, v. Suppl. 2, p. 179–331, 1955.
- TAMPE, J. *et al.* Evaluation of *Drimys winteri* (Canelo) essential oil as insecticide against *Acanthoscelides obtectus* (Coleoptera: Bruchidae) and *Aegorhinus superciliosus* (Coleoptera: Curculionidae). **Insects**, v. 11, n. 6, p. 335, 2020.

TEODOR, E. D. *et al.* The Potential of Flavonoids and Tannins from Medicinal Plants as Anticancer Agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 18, p. 2216–2227, 2020.

TROPICOS. Missouri Botanical Garden. **Tropicos | Name - !!Drimys J.R. Forst. & G. Forst.** Disponível em: <<http://legacy.tropicos.org/Name/40035760>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

VALAREZO, E. *et al.* Chemical constituents of the essential oil from ecuadorian endemic species croton ferrugineus and its antimicrobial, antioxidant and α -glucosidase inhibitory activity. **Molecules**, v. 26, n. 15, p. 4608, 2021.

VERDEGUER, M. *et al.* Herbicidal activity of *Peumus boldus* and *Drimys winteri* essential oils from Chile. **Molecules**, v. 16, n. 1, p. 403–411, 2011.

VICHNEWSKI, W.; KULANTHAIVEL, P.; HERZ, W. Drimane derivatives from *Drimys brasiliensis*. **Phytochemistry**, v. 25, n. 6, p. 1476-1478, 1986.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas**. Springer Science & Business Media, 1996.

WILLIAMS, C.; HARVEY, W. Leaf flavonoid patterns in the Winteraceae. **Phytochemistry**, v. 21, n. 2, p. 329-337, 1982.

Winteraceae in Flora do Brasil 2020 em construção. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15323>>. Acesso em: 15 out. 2021.

WITAICENIS, A. *et al.* Pharmacological and toxicological studies of *Drimys angustifolia* Miers. (Winteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 3, p. 541-546, 2007.

YANG, W. *et al.* Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 3, 2020.

ZAPATA, N. *et al.* Antifeedant and growth inhibitory effects of extracts and drimanes of *Drimys winteri* stem bark against *Spodoptera littoralis* (Lep., Noctuidae). **Industrial Crops and Products**, v. 30, n. 1, p. 119-125, 2009.

ZAPATA, N. *et al.*, Crude extracts of *Drimys winteri* bark to inhibit growth of *Gaeumannomyces graminis* var. tritici. **Chilean Journal of Agricultural Research**. v. 71 n. 1, p. 45-51, 2011.

ZAPATA, N., *et al.* The activity of a selected extract of *Drimys winteri* bark and polygodial on settling and probing behavior of the lettuce aphid *Nasonovia ribisnigri*. **Phytoparasitica**, v. 38, n. 2, p. 191-199, 2010.

ZAPATA, N., LOGNAY, G., SMAGGHE, G. Bioactivity of essential oil from leaves and bark of *Laurelia sempervirens* and *Drimys winteri* against *Acyrtosiphon pisum*. **Pest Management Science**, v. 66, n. 12, p. 1324-1331, 2010.

ZAPATA, N., MEDINA, P., BUDIA, F. Antifeedant activity of *Cestrum parqui* and *Drimys winteri* on *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). **Communications in agricultural and applied biological sciences**, v. 69, n. 3, p. 245-248, 2004.

ZAPATA, N., SMAGGHE, G. Repellency and toxicity of essential oils from the leaves and bark of *Laurelia sempervirens* and *Drimys winteri* against *Tribolium castaneum*. **Industrial Crops and Products**, v. 32, n. 3, p. 405-410, 2010.

ZEM, L. *et al.* *Drimys brasiliensis* essential oil as a source of drimenol. **Holos**, v. 2, p. 68, 2016.

APENDICE A - ESTUDOS PUBLICADOS SOBRE AS FITOQUÍMICA, ATIVIDADES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS DAS ESPÉCIES DO GÊNERO *DRIMYS* (WINTERACEAE).

<i>Espécies</i>	Local	Tipo de extração (Parte utilizada)	Metodologia	Alvo biológico	Referência
<i>D. andina</i>	Chile	Infusão (folhas)	Antioxidante; Citotoxicidade	Células de câncer de colón	GASTALDI <i>et al.</i> , 2018
<i>D. angustifolia</i>	Brasil	Extrato (cascas e folhas)	Antiulcerativa; Antinoceptiva; Anti- inflamatória; Antioxidante.	Roedores	WITACENIS <i>et.</i> , 2007
<i>D. angustifolia</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SANTOS <i>et al.</i> , 2013
<i>D. angustifolia</i>	Brasil	Óleo essencial (folhas)	Inseticida	Formigas cortadeiras <i>Acromyrmex</i> spp.	MENEGHETTI, C.; REBELO, R.; VITORINO, M., 2015
<i>D. angustifolia</i> / <i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial	Citotoxicidade	Células de glioblastoma e carcinoma de rim	GOMES <i>et al.</i> , 2013
<i>D. angustifolia</i> / <i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (folhas)	Antiviral; Antioxidante.	Herpes vírus HSV-1	GOMES <i>et al.</i> , 2012
<i>D. angustifolia</i> / <i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas)	Fitoquímica	Não se aplica	LIMBERGER <i>et al.</i> , 2007
<i>D. beccariana</i>	Papua Occidental	Flavonóides (cascas)	Antimalarico	<i>Plasmodium falciparum</i>	HERLINA <i>et al.</i> , 2019

<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Antiinflamatório	Roedores	LAGO <i>et al.</i> , 2010
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	LAGO <i>et al.</i> , 2011
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folhas, casca e galhos)	Fitoquímica	Não se aplica	MECCHI <i>et al.</i> , 2013
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (casca)	Anti-lipídico	Roedores	MEROTTO <i>et al.</i> , 2017
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (raízes)	Bioherbicida	<i>Barbarea verna</i> , <i>Echinochloa crusgalli</i> e <i>Ipomoea grandifolia</i>	ANESE <i>et al.</i> , 2015a
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folhas e raízes)	Bioherbicida	<i>Panicum maximum</i> e <i>Euphorbia heterophylla</i>	ANESE <i>et al.</i> , 2015b
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Antiinflamatória	Células pancreáticas	BARROSA <i>et al.</i> , 2016
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Antifúngico	<i>Cepas Microsporum canis</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> e <i>Microsporum gypseum</i>	MALHEIROS <i>et al.</i> , 2005
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Anti-leishmaniose / Anti-tripanosoma	<i>Leishmania spp</i> ; <i>Trypanosoma cruzi</i>	CORRÊA <i>et al.</i> , 2011
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antiinflamatório	Roedores	FERREIRA <i>et al.</i> , 2020
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Citotoxicidade	Células leucêmicas	FRATONI <i>et al.</i> , 2016
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Citotoxicidade / Micronúcleo	Células de leucêmicas, linfomas, carcinomas e sarcomas	FRATONI <i>et al.</i> , 2018

<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Larvicida	Carrapatos <i>Rhipicephalus</i> spp. (<i>Boophilus</i> spp.)	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2007
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (cascas, folhas e galhos)	Antiparasitário	Cepas <i>Leishmania. amazonensis</i> e <i>Leishmania brasiliensis</i> e <i>Plasmodium falciparum</i>	CLAUDINO <i>et al.</i> , 2013
<i>D. brasiliensis</i>	Chile	Extrato (folhas)	Bioherbicida	<i>Sesamum indicum</i>	ANESE <i>et al.</i> , 2014
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (raízes)	Inseticida	Pulgão preto <i>Toxoptera citricida</i>	ANESE <i>et al.</i> , 2018
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folhas)	Inseticida	Mosquito <i>Aedes egpy</i>	OSHIRO <i>et al.</i> , 2020
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folha)	Anti-vitral	Herpes vírus bovina	PARREIRA <i>et al.</i> , 2017
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato, frações e Sesquiterpenos drimanos	Antimicrobiano	Cepas de <i>Bacillus cereus</i> ; <i>Helicobacter pylori</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	SILVEIRA <i>et al.</i> , 2012
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (cascas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Bacillus cereus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>Streptococcus pneumoniae</i>	SOBOTTKA <i>et al.</i> , 2020
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Antitripanossoma	Membrana celular	GONÇALVES <i>et al.</i> , 2019
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Fitoquímica	Não se aplica	VICHNEWSKI <i>et al.</i> , 1986
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial	Fitoquímica	Não se aplica	ZEM <i>et al.</i> , 2016
<i>D. granadensis</i>	Colômbia	Extrato (folhas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Escherichia coli</i>	SALCEDO <i>et al.</i> , 2019
<i>D. granadensis</i>	Costa Rica	Óleo essencial (folhas e frutos)	Fitoquímica	Não se aplica	CICCIÓ <i>et al.</i> , 1997

<i>D. granadensis</i>	Colômbia	Óleo essencial (folhas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	GAVIRIA <i>et al.</i> , 2011
<i>D. piperita</i>	Papua Ocidental	Extratos (cascas)	Fitoquímica	Não se aplica	CEPEDA; LISANGAN; SILAMBA, 2018
<i>D. piperita</i>	Papua Ocidental	Extratos (cascas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Escherichia coli</i> ; <i>Bacillus cereus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	CEPEDA; LISANGAN; SILAMBA, 2015
<i>D. piperita</i>	Filipinas	Extrato (folhas)	Efeito Anti-diarreico	Roedores	PLADIO, L. P.; VILLASENOR, I., 2017.
<i>D. piperita</i>	Papua Ocidental	Extrato (cascas)	Efeito tônico	Roedores	PRATIWI <i>et al.</i> , 2018
<i>D. winteri</i>	Brasil	Extrato e frações	Fitoquímica	Não se aplica	CECHINEL FILHO <i>et al.</i> , 1998
<i>D. winteri</i>	Brasil	Extratos (cascas)	Anti-hiperalgesia	Roedores	MENDES <i>et al.</i> , 1998
<i>D. winteri</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antinocepção	Roedores	MALHEIROS <i>et al.</i> , 2001
<i>D. winteri</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antinocepção	Roedores	SCHEIDT <i>et al.</i> , 2002
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antiinflamatório	Cultura de células	BURGOS <i>et al.</i> , 2020a
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (cascas)	Fitopatógeno	Fungo <i>Gaeumannomyces graminis</i>	MONSÁLVEZ <i>et al.</i> 2010
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (cascas)	Regulador de crescimento e Antialimentar	Largatas <i>Spodoptera littoralis</i>	ZAPATA; <i>et al.</i> , 2009

<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (folhas e cascas)	Repelencia	Besouros <i>Tribolium castaneum</i>	ZAPATA, SMAGGHE, 2010
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Larvicida	Mosca <i>Drosophila melanogaster</i>	MONTENEGRO <i>et al.</i> , 2013
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (cascas)	Inseticida	Besouros <i>Sitophilus granarius</i>	PAZ <i>et al.</i> , 2018
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Inibidor	Canais de sódio	PAZ <i>et al.</i> , 2022
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato e sesquiterpeno (casca)	Imunoestimulante	Fungo <i>Saprolegnia parasitica</i>	PERREIRA-TORRES <i>et al.</i> , 2016
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (casca)	Herbicida	Plantas daninhas <i>A. hybridus</i> e <i>P. oleracea</i>	VERDEGUER <i>et al.</i> , 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (casca)	Fitoquímica	Não se aplica	BARRERO <i>et al.</i> , 2000
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Antifungico	<i>Candida spp</i>	MARIN <i>et al.</i> , 2022
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Antifungico	<i>Candida spp.</i>	MARIN <i>et al.</i> , 2020
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial	Fitoquímica	Não se aplica	MUÑOZ <i>et al.</i> , 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Fitopatógeno	Fungo <i>Gaeumannomyces graminis</i>	PAZ <i>et al.</i> , 2020
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial	Inseticida	Besouros <i>Aegorhinus spp.</i>	REBOLLEDO <i>et al.</i> , 2012
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (casca)	Citotoxicidade	Células de melanomas	RUSSO <i>et al.</i> , 2019
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (partes aéreas)	Inseticida	Besouros <i>Aegorhinus spp.</i>	TAMPE <i>et al.</i> , 2020
<i>D. winteri</i>	Espanha	Óleo essencial (folhas e cascas)	Inseticida	Pulgões <i>Acyrthosiphon pisum</i>	ZAPATA; LOGNAY; SMAGGHE, 2010

<i>D. winteri</i>	Espanha	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Inseticida	Largatas <i>Spodoptera littoralis</i>	ZAPATA; MEDINA; BUDIA, 2004
<i>D. winteri</i>	Espanha	Extrato (cascas)	Inseticida	Pulgões <i>Nasonovia aphid</i>	ZAPATA <i>et al.</i> , 2010
<i>D. winteri</i>	Não consta	Sesquiterpenos drimanos	Inibidor de acetilcolina	Receptores nicotínicos	ARIAS <i>et al.</i> , 2018
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (partes aéreas)	Antioxidante	Musculo bovino	BRIDI <i>et al.</i> , 2019
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (folha)	Antitripanossoma	<i>Trypanosoma cruzi</i>	MUÑOZ <i>et al.</i> , 2013
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Inibidor	Cepas de <i>Chromobacterium violaceum</i> e <i>Pseudomonas syringae</i>	PAZA <i>et al.</i> , 2013
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Antitripanossoma	<i>Trypanosoma cruzi</i>	BOMBAÇA <i>et al.</i> , 2018
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (folhas)	Inseticida	Cepas de <i>Spodoptera littoralis</i> ; <i>Musca domestica</i> ; <i>Culex quinquefasciatus</i>	GIORDANI <i>et al.</i> , 2022
<i>D. winteri</i>	Brasil	Sesquiterpeno drimanos (casca)	Transp. Glutamatergico	Células de cérebro de rato	MARTINI <i>et al</i> 2006
<i>D. winteri</i>	Chile	Infusão (folhas)	Anti-alimentar; Inseticida	<i>Aegorhinus superciliosus</i>	QUINTANA <i>et al.</i> , 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (casca)	Biofungicida	Fungo <i>Gaeumannomyces graminis</i>	ZAPATA <i>et al.</i> , 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antiinflamatório	Células espumosas	BURGOS <i>et al.</i> , 2020b
<i>D. winteri</i>	Brasil	Extrato (casca)	Antialérgico; Antiasmático	Roedores	EL SAYAH <i>et al.</i> , 1997
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Biofungicida	Fungo de <i>Botrytis cinerea</i>	ROBLES-KELLY <i>et al.</i> , 2017

<i>D. winteri</i> / <i>D. andina</i>	Chile	Extrato (folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	MUÑOZ-CONCHA <i>et al.</i> , 2007
<i>D. winteri</i> / <i>D. andina</i>	Chile	Extrato (folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	MUÑOZ-CONCHA <i>et al.</i> , 2004
<i>D. winteri</i> / <i>D. convertifolia</i> / <i>D. andina</i>	Chile	Extrato (folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	RUIZ <i>et al.</i> , 2002

APENDICE B – ARTIGO PUBLICADO: DRIMYS (CATAIA, CANELO, QUIEBRA-MUELAS): UMA REVISÃO LITERÁRIA SOBRE SUA FITOQUÍMICA, ATIVIDADES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS



DECLARAÇÃO

A Revista Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, ISSN 1982-114X, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado “**DRIMYS (CATAIA, CANELO, QUIEBRA-MUELAS): UMA REVISÃO LITERÁRIA SOBRE SUA FITOQUÍMICA, ATIVIDADES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS**” de autoria de *Mariana Cardoso Oshiro, Ivone Antônia de Souza*, foi publicado no v.27, n.6, p. 2225-2253, 2023.

A revista é on-line, e os artigos estão disponíveis ao acessar o link: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/issue/view/538>

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v27i6.2023-008>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Umuarama, 02 de Junho de 2023.



QR de validação da publicação

Equipe Editorial

APÊNDICE C – CAPÍTULO DE LIVRO: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *DRIMYS BRASILIENSIS* MIERS SOBRE *AEDES AEGYPTI*

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

CAPÍTULO 10

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

Mariana Cardoso Oshiro ¹
Rômulo Carlos Dantas da Cruz²
Karine da Silva Carvalho ³
Ivone Antônia de Souza ⁴

¹ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPE; ² Doutor em Ciências Farmacêuticas/UFPE; ³ Doutora em Ciências; ⁴ Orientadora/Professora do Depto. de Antibióticos/UFPE.
marianac.oshiro@gmail.com

RESUMO: *Aedes aegypti* é o principal vetor de arboviroses nas Américas. A diminuição da vigilância de criadouros de larvas e ausência do controle dos mosquitos adultos, além da resistência aos inseticidas químicos contribuem para um problema de saúde pública em muitos países. *Drimys brasiliensis* Miers possui diversas propriedades medicinais e pode ser útil como inseticida, pois é rica em sesquiterpenos drimanos. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade larvicida do extrato bruto das folhas de *D. brasiliensis* em larvas de *Ae. aegypti*. Para tal, foi obtido o extrato bruto etanólico das folhas de *D. brasiliensis* e em seguida a análise da ação inseticida utilizou-se a metodologia adaptada de Organização Mundial da Saúde (1970). Como resultado, o rendimento do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis* foi de 10,04%. Após 24 horas de exposição, o extrato bruto apresentou maior toxicidade às larvas de *Ae. aegypti* ocasionando 75% de mortalidade. O extrato obtido das folhas

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS

FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

de *D. brasiliensis* apresenta atividade larvicida sobre *Ae. aegypti*. Estudos complementares devem ser realizados a fim de elucidar o perfil toxicológico, fitoquímico e mecanismo de ação da espécie *D. brasiliensis* para o uso potencial dessa planta como fonte de inseticida natural para o controle de mosquito *Ae. aegypti*.

Palavras-chave: Inseticida natural. Sesquiterpenos. Winteraceae.

INTRODUÇÃO

O mosquito *Aedes aegypti* é o principal vetor de arbovírus causadores de doenças como a dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) e zika (ZIKV). Estas enfermidades afligem, sobretudo países de clima tropical e subtropical, locais onde há maior incidência de mosquitos, o que ocasiona um problema de saúde pública em nível global (NIKOOKAR et al., 2020; WHO, 2020a; CUELLAR et al., 2020). A última atualização epidemiológica da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), no ano de 2020 registrou para a região das Américas cerca de 1,6 milhão de casos de arboviroses, sendo 97,3% casos de dengue (OPAS, 2020). Entre os países americanos a maior proporção dos casos de dengue está registrada no Paraguai (660 casos por 100 mil habitantes), seguido por Brasil (370 casos por 100 mil habitantes) e Argentina (111 casos por 100 mil habitantes) (OPAS, 2020).

O mosquito *Ae. aegypti* possui hábitos diurno e antropofílico, o que está relacionado ao seu potencial como vetor de arbovírus. Este mosquito é capaz de se multiplicar em ambientes fechados, de preferência em locais com alta densidade populacional humana (WHO, 2020a). O controle do mosquito é necessário, uma vez que não há tratamento

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS

FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

específico para as doenças transmitidas pelo vetor, nem a disponibilização comercial de vacinas. Por hora, a aplicação de métodos para o controle vetorial, como o controle ambiental de criadouros, instalação de armadilhas mecânicas, técnica de redução da fertilidade dos insetos e inseticidas são métodos utilizados para o controle de *Ae. aegypti* (SANTOS et al., 2020; REIS et al., 2017). Em relação ao uso de inseticidas químicos, a ampla disseminação de inseticidas químicos desde a década de 1950, a exemplo do Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) classificado como organoclorado, apesar de sua eficácia, seleciona populações de mosquitos resistentes. Adicionalmente, estas substâncias químicas por persistirem indesejavelmente no ambiente e apresentarem um amplo espectro de ação, agredem ao ambiente e a organismos não-alvos, respectivamente.

A utilização de plantas medicinais com potencial inseticida é amplamente estudada, pois possuem uma gama diversa de componentes químicos como terpenos, piretroides, alcalóides entre outros responsáveis pela atividade larvicida de várias espécies (CRUZ et al., 2017; LOUIS et al., 2020; NTALLI et al., 2019).

Drimys brasiliensis Miers é uma espécie arbórea que pertence à família Winteraceae, nativa do Brasil. Ocorre em matas de altitude e ciliares, em terrenos brejosos e drenados, tendo sua ocorrência registrada desde o Nordeste (Bahia) até o Sul do país (Rio Grande do Sul) (FLORA DO BRASIL, 2020; TROPICOS, 2020). Esta planta é conhecida popularmente como "cataia", "casca de anta", "canela-amarga", "para-tudo" e "caá-tuya", uma vez que povos indígenas observaram que *Tapirus americanus* (anta) se alimentava das cascas desta

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* espécie quando doente, justificando o nome popular dado à espécie. Entre as angiospermas dicotiledôneas da flora brasileira a *D. brasiliensis* é a única com ausência de elementos vasculares em sua madeira, importante atributo que categorizou a família como uma das mais primitivas entre as angiospermas (CRONQUIST et al., 2020; MULLER et al., 2015).

Na medicina popular há relatos sobre o uso de suas folhas e cascas para o tratamento de problemas gástricos como dores intestinais, cólicas, prisão de ventre, entre outros. Além de ser considerada antiescorbútica, sudorífica e estimulante contra o desgaste físico e mental (LORENZI; MATOS, 2002). Espécie aromática possui atividades antifúngicas, antibacteriana, anti-inflamatórias e antialérgicas relacionada ao óleo essencial de suas folhas (LAGO et al., 2010).

Estudos fitoquímicos para o gênero *Drimys* apontaram a presença de flavonoides derivados da quercetina e astilbina (MECCHI et al., 2013). E a presença de sesquiterpenos drimaniol e poligodiol que apresentaram atividade antimicrobiana e antinociceptiva em modelos experimentais animais (MUÑOZ-CONCHA et al., 2007).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade inseticida do extrato bruto das folhas de *D. brasiliensis* em larvas de mosquitos *Ae. aegypti*.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS
FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*
MATERIAIS E MÉTODO

Obtenção do Material Vegetal e Produção do Extrato

O material vegetal foi coletado no município de Curitiba – PR, no capão do Cifloma, no campus da Universidade Federal do Paraná – UFPR, no mês de junho de 2018, período matutino. O material vegetal foi seco a sombra e armazenado em local seco e ausente de luz.

Uma amostra do material vegetal com flores (fértil) foi identificado por engenheiro florestal do Departamento de Ciências Florestais – DECIF (UFPR). Uma exsiccata foi confeccionada e depositada no Herbário Escola de Florestas Curitiba – EFC sob o número de tombo EFC17757. A Figura 1 representa o material vegetal coletado.

Figura 1. Aspecto morfológico das folhas e flores no local da coleta de *Drimys brasiliensis*.



Fonte: A autora (2020).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

Foi realizada extração por maceração dinâmica em temperatura ambiente das folhas secas e trituradas de *Drimys brasiliensis*. Uma amostra de 100 g de folhas secas e trituradas foi colocada em um Erlenmeyer e a extração realizada com 900 mL de álcool etílico P.A por cerca de 6 horas. O extrato obtido foi reservado e adicionou-se mais 900 mL de álcool etílico P.A. para uma segunda extração com o mesmo material. A segunda extração foi realizada por maceração dinâmica por cerca de 6 horas. O extrato obtido das duas extrações foram rota-evaporados e levados ao banho maria (30 °C) até secura obtendo-se extrato bruto seco da folha. O rendimento do extrato bruto foi calculado de acordo com a equação (1) $\text{Rendimento} = (P_{\text{extrato}} / P_{\text{folhas}}) * 100$. Considerando: P_{extrato} (g): Peso do extrato bruto obtido após extração e secura em banho maria e P_{folhas} (g): Peso das folhas secas e trituradas utilizadas na extração.

Avaliação da Atividade Larvicida

Os ensaios biológicos com o mosquito *Ae. aegypti* foram realizados utilizando larvas do estágio L3 e L4, oriundas de uma colônia estabelecida no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental do Departamento de Antibióticos do Centro de Biociências- CB da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, local onde realizou-se os bioensaios. A metodologia adaptada de Organização Mundial da Saúde (1970) foi seguida para a realização dos ensaios biológicos (WHO, 2020b).

Os ovos de *Ae. aegypti* foram cedidos pelo Laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodes Vetores (LAFICAVE), da

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* Fundação Oswaldo Cruz - PE (FIOCRUZ). Os ovos foram colocados em recipientes plásticos (15,0 cm x 5,0 cm) contendo água deionizada na proporção de 1000 ovos para 1L de água. Adicionou-se 1 g de ração animal triturada em cada recipiente plástico para o fornecimento de alimento para as larvas de *Ae. aegypti* eclodidas. A temperatura ambiente foi de $27^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ e umidade do ar entre 70 a 85%.

As larvas foram coletadas com o auxílio de uma pipeta Pasteur e expostas as concentrações de 0,3; 0,5; 1,5; 2,5 e 5,0 mg/L do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis*. O extrato bruto foi solubilizado em DMSO (5%) e adicionado ao recipiente de teste com as larvas, em um volume total de 30 mL. Foram utilizadas 30 larvas por repetição, totalizando 150 larvas por tratamento e um grupo controle utilizando somente DMSO (5%) e água destilada. As observações de mortalidade das larvas foram realizadas após 1/2, 2, 4, 8, 16 e 24 horas, após o início do experimento.

Análises Estatísticas

Os resultados foram expressos com o cálculo da CL_{50} e CL_{90} para o extrato bruto das folhas de *D. brasiliensis*. As diferenças entre os valores foram tratadas estatisticamente utilizando análise de variância (ANOVA) e os resultados foram comparados pelo Teste Tukey com nível de significância em 5%.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS
FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O rendimento do extrato bruto de folhas de *Drimys brasiliensis* foi de 10,04%. Em relação à avaliação da atividade inseticida, após 24 horas de exposição o extrato bruto mostrou-se tóxico as larvas de *Ae. aegypti*. Nas quatro primeiras horas após início do teste, não foi observado mortalidade entre as larvas dos grupos tratados e grupo controle. Após 8 horas de observação, obteve-se o primeiro registro de mortalidade das larvas em todas as concentrações testadas. Não houve mortalidade no grupo controle. A mortalidade registrada para as concentrações 4,5; 2,0; 1,0; 0,5 e 0,3 mg/mL foram de 8,3; 1,6; 3,3; 0,8 e 0,8%, respectivamente. Na observação de 16 horas, a mortalidade registrada para as concentrações de 4,5; 2,0; 1,0; 0,5 e 0,3 mg/mL foram de 64,1; 34,1; 28,3; 15,0 e 10,8%, respectivamente. Na observação de 24 horas, foi alcançado um maior percentual de mortalidade para todas as concentrações, sendo de 75,0; 48,3; 35,8; 21,6; 17,5 e 3,3%, para as concentrações de 4,5; 2,0; 1,0; 0,5 e 0,3 mg/mL e grupo controle, respectivamente. Na Tabela 1 abaixo está demonstrado o percentual relativo à mortalidade de larvas *Ae. aegypti* em relação ao tempo de exposição as diferentes concentrações do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis*.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS
FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

Tabela 1. Percentual de mortalidade de larvas de *Ae. aegypti*, em relação ao tempo de exposição às diferentes concentrações (mg/mL) do extrato bruto das folhas de *D. brasiliensis*.

CONC. (mg/mL)	MORTALIDADE (%) ¹						
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
4,5	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3 ^a	64,1 ^a	75,0 ^a
2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6 ^a	34,1 ^b	48,3 ^b
1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3 ^a	28,3 ^b	35,8 ^c
0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8 ^b	15,0 ^c	21,6 ^c
0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8 ^b	10,8 ^c	17,5 ^d
Controle	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 ^b	0,0 ^d	3,3 ^e

¹Médias seguidas pela mesma letra não diferem significativamente pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de probabilidade.

Fonte: A autora (2020).

Observaram-se alterações comportamentais das larvas quando estimuladas com o pincel. No grupo tratado com a concentração de 4,5 mg/mL observou-se nos tempos de 1, 2 e 4 horas, contração lenta e demora na resposta das larvas quando comparadas ao grupo controle. No grupo tratado com a concentração de 0,5 mg/mL observou-se nos tempos de 1, 2 e 4 horas, contrações e posição anelar das larvas quando comparada ao grupo controle. Nas observações a partir de 8 horas até 24 horas para essa mesma concentração, observou-se contração lenta e demora na resposta das larvas quando estimuladas com o pincel.

A partir dos dados apresentados foi possível calcular as CL₅₀ e CL₉₀ obtidas para o extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis* em larvas de mosquito *Ae. aegypti*. Após o período de 16 e 24 horas de exposição ao extrato bruto, a CL₅₀ registrada foi de 2,92 e 1,75 mg/mL, respectivamente. Após o

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* período de 16 e 24 horas de exposição ao extrato bruto, a CL₉₀ registrada foi de 27,02 e 15,30 mg/mL, respectivamente. As CL₅₀ e CL₉₀ registradas na avaliação de 24 horas apresentaram os menores valores comparados ao período de exposição de 16 horas. A Tabela 2 demonstra as CL₅₀ e CL₉₀ obtidas para o extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis*.

Tabela 2. Concentrações letais do extrato bruto das folhas de *D. brasiliensis* sobre larvas de *Ae. aegypti*, em relação a hora de exposição.

Tempo (h)	Concentração Letal (mg.mL ⁻¹)			
	CL ₅₀	Intervalo de Confiança	CL ₉₀	Intervalo de Confiança
16	2,92	2,56 – 3,41	27,02	19,48 – 40,59
24	1,75	1,58 – 1,96	15,30	11,71 – 21,21

Fonte: A autora (2020).

A resistência química já é observada em algumas populações de *Ae. aegypti*. Em estudo recente, larvas de *Ae. aegypti* foram coletadas de criadouros urbanos próximos ao aeroporto internacional de Havana e ao serem analisadas apresentaram resistência ao organofosforado temefós, da mesma forma, mosquitos adultos apresentaram resistência a deltametrina, dois inseticidas químicos amplamente utilizados no combate ao *Ae. aegypti* (RODRIGUEZ et al., 2020). No Brasil, vários estudos também demonstram que populações de mosquitos de diferentes regiões apresentam-se resistentes a inseticidas químicos, a exemplo do larvicida temefós. Entre estes estudos, alguns relacionam a seleção da resistência à alteração no perfil da atividade de enzimas detoxificadoras,

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* como as Glutathione-S-transferases, Nitrofenil Acetato-esterases e alfa-Esterases (ARAÚJO et al., 2019). Neste estudo, populações de *Ae. aegypti* foram resistentes a inseticidas temefos e cipermetrina em diferentes regiões do estado de Pernambuco, Brasil (ARAÚJO et al., 2019). Estas classes de enzimas são responsáveis por metabolizar e eliminar compostos xenobióticos, e quando apresentam atividade aumentada, seja por aumento direto da atividade enzimática ou através de amplificação gênica, associa-se a detoxificação de inseticidas, por exemplo, e dessa forma, não mais sendo tóxico aos mosquitos. Outros mecanismos de resistência associados a estes inseticidas também estão envolvidos na alteração do sítio-alvo, os quais são mais específicos no modo de ação comparados a alteração da atividade de enzimas detoxificadoras. Como exemplo clássico se tem a acetilcolinesterase, a qual é o sítio-alvo de organofosforados e carbamatos. Essa enzima degrada o neurotransmissor acetilcolina, que quando presente na fenda sináptica promove o impulso nervoso. Naturalmente, após a cessação do estímulo nervoso, a acetilcolina é removida pela acetilcolinesterase. Os inseticidas químicos organofosforados e carbamatos atuam inibindo essa enzima, e consequentemente, morte do inseto. Nesse caso a resistência está associada a menor afinidade da enzima acetilcolinesterase pelo inseticida, o que garante o estímulo normal ou quase do estímulo nervoso (VALLE et al., 2019). Diversas regiões do país já apresentam resistência a deltametrina e temefos, os principais inseticidas utilizados para o controle de adultos e larvas de *Ae. aegypti*, respectivamente, o que coloca em risco ações de controle

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* centradas exclusivamente na utilização destes inseticidas (VALLE et al., 2019).

Neste sentido, estratégias alternativas para o controle do vetor devem ser consideradas, além de uma vigilância permanente em áreas consideradas endêmicas (RODRIGUEZ et al., 2020). Um fator contemporâneo que contribui para o aumento e proliferação dos mosquitos nos centros urbanos é a pandemia do novo coronavírus. Em algumas localidades a pandemia paralisou e/ou diminuiu as estratégias de combate e vigilância de criadores de mosquitos nas cidades (APPADURAI et al., 2020). *Ae. aegypti* adaptou-se a área urbanizada das cidades, estando presente em criadouros isoladamente e em coexistência com outras espécies de mosquitos (ARDUINO et al., 2020). Dessa forma, a combinação de variados métodos de combate ao mosquito, como: a pulverização de inseticida no ambiente interno e o tratamento de mosquiteiros com inseticidas e larvicidas devem ser adotados para o controle do vetor dentro das residências (OMS, 2015). Recentemente, estudos com a curcumina, metabólito secundário oriundo da espécie vegetal *Curcuma longa*, em formulações contendo o açúcar d-manitol apresentou alto poder larvicida contra mosquitos e larvas *Ae. aegypti*. Esta formulação apresentou CL₅₀ de 0,01 mg/L e diminuiu a eclodibilidade dos ovos em 10% a 100 mg/L, após 24 horas de exposição. A formulação açucarada aumentou a permeabilidade da membrana peritrófica da larva causando danos irreversíveis (DE SOUZA et al., 2020). Não há dúvidas o quão promissor os produtos naturais podem ser para o desenvolvimento de novos produtos inseticidas (NTALLI et al., 2019; NOUTCHA et al., 2016). Extratos brutos e óleos essenciais de plantas possuem uma

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS

FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* grande quantidade de substâncias, muitos análogos quimicamente. Vantagem benéfica, pois os compostos análogos aumentam a eficácia geral de um inseticida natural por meio do sinergismo, capaz de reduzir a resistência ao longo de várias gerações (NTALLI et al., 2019).

A avaliação da composição química do óleo essencial das folhas e cascas de *D. brasiliensis* quantificou monoterpenos presentes em grande quantidade na casca e sesquiterpenos em maior quantidade nas folhas desta espécie (LAGO et al., 2010). Em um estudo com plantas medicinais do gênero *Cinnamosma* sp. (Canellaceae) pertencente taxonomicamente à mesma ordem (Canellales) e as espécies do gênero *Drimys* (Winteraceae), foi comprovada a eficácia dos sesquiterpenos drimanos em repelir e eliminar o mosquito *Ae. aegypti* (TROPICOS, 2020; INOCENTE et al., 2019).

Ademais, sesquiterpenos drimanos extraídos das raízes de *D. brasiliensis*, presentes na fração hexânica apresentaram atividade inseticida em adultos e ninfas de *Toxoptera citricida* (pulgão-dos-citros). A solução contendo a fração hexânica nas doses de 1 e 2 mg/ml foi aplicada diretamente nos adultos e ninfas observou-se mortalidade de adultos de 96% e ninfas em 100%, após 48 horas de exposição (ANESE et al., 2015).

Outras espécies vegetais, recentemente estudadas também apresentaram atividade larvicida contra mosquitos *Ae. aegypti*, como é o caso do óleo essencial de *Achillea biebersteinii* (Asteraceae) e *Juniperus procera* (Cupressaceae). Foram identificados nos óleos essenciais destas espécies fenilpropanóides e monoterpenos responsáveis pela atividade inseticida, como os terpinenos, eugenol, cariofileno e cimeno (ALMADIY et al., 2020). De fato, o uso de inseticidas à base de

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* extratos vegetais é atualmente favorável entre as alternativas de proteção contra insetos. Em estudo comparando-se 122 espécies de plantas, observou-se que 77 espécies obtiveram $CL_{50} < 50$ ppm quando avaliadas para atividade larvicida de seus óleos essenciais (PAVELA, 2015). Entretanto, o desenvolvimento de processos de estabilização da formulação e otimização das condições de plantio e processos de extração são alguns dos desafios, para além da comprovação da eficácia dos inseticidas naturais (PAVELA; BENELLI, 2016). É importante que além da atividade larvicida as substâncias sejam seletivas e que tenha pouco ou nenhum efeito em organismos não alvo (SHAO; ZHANG, 2017).

Estudos demonstram que a espécie *D. brasiliensis* não possui toxicidade elevada. O extrato hidroalcóolico das cascas de *D. brasiliensis* não provocou efeitos tóxicos em ratos Wistar na concentração de 2000 mg/kg. Os animais testados não apresentaram alterações nos parâmetros bioquímicos e hematológicos quando comparado ao grupo controle que recebeu água como veículo. Ainda, a análise histopatológica dos órgãos dos animais não constatou danos hepáticos ou renais. No ensaio do micronúcleo, foi concluído que o extrato das cascas de *D. brasiliensis* não foi capaz de causar danos ao DNA humano, tampouco possui atividade hemolítica (FRATONI et al., 2018). Na avaliação toxicológica aguda dos óleos essenciais extraídos da folha e da casca de *D. brasiliensis*, administrado por via intraperitoneal nas doses menores que 0,5 g/kg, não houve mortalidade nos camundongos. Quando administrada a dose de 200 mg/ kg foi observado morte de todos os animais em 48 horas de teste (LAGO et al., 2010).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*

A baixa toxicidade em mamíferos observada para *D. brasiliensis* possibilita uma faixa de concentração para o uso seguro que permite o contato e o uso doméstico dessa planta como inseticida. Além disso, o uso dessa planta na medicina popular em diversas regiões da América Latina, incluindo o Brasil, sugere um perfil toxicológico potencialmente seguro em humanos. Dessa forma, estudos complementares devem ser realizados a fim de elucidar o perfil toxicológico e fitoquímico da espécie para o uso potencial dessa planta como fonte de inseticida natural para o controle de mosquito *Ae. aegypti*. Estudos futuros também poderão investigar possíveis mecanismos de ação de *D. brasiliensis* em larvas do mosquito *Ae. aegypti*.

CONCLUSÕES

O ensaio para atividade larvicida demonstrou que o extrato bruto das folhas de *Drymis brasiliensis* é tóxico às larvas do mosquito *Ae. aegypti*, nas concentrações avaliadas, e apresentando maior atividade larvicida após 24 horas de exposição. A propriedade inseticida das folhas de *D. brasiliensis* abre perspectivas para a realização de ensaios fitoquímicos e toxicológicos, visando obter um inseticida natural, eficaz e seguro em mamíferos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMADIY, A. A. Chemical composition, insecticidal and biochemical effect softwo plant oils and their major fractions against *Aedes aegypti*, the common vector of dengue fever. **Heliyon**, v. 6, 2020.
- ANESE, S. et al. Insecticidal action of *Drimys brasiliensis* Miers on black citrusaphid. **Rev. Ciência Agron.** v. 49, n. 3, 2018.

- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*
- APPADURAI, D. R., et al. COVID-19 lockdown: impact assessment on *Aedes* larval indices, breeding habitats, effects on vector control programme and prevention of dengue outbreaks. **Heliyon**, v. 6, 2020.
- ARAÚJO, A. P. et al. Screening *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations from Pernambuco, Brazil for resistance to temephos, Diflubenzuron, and Cypermethrin and characterization of potential resistance mechanisms. **J. Insect. Sci.**, v. 19, n. 3, p. 16, 2019.
- ARDUINO, M. et al. Importance of microenvironment to arbovirus vector distribution in an urban area, São Paulo, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 53, 2020.
- CRONQUIST, et al. **Angiosperm. Encyclopedia Britannica**. Disponível em: <<https://www.britannica.com/plant/angiosperm/Organization-of-the-vascular-tissue#ref596787>>. Acesso em: 13 out. 2020.
- CUELLAR, C. M., et al. Impacto económico del dengue em Paraguay. **Rev. chilena infectol.** v. 37, n. 4, p. 356-361, 2020.
- CRUZ, R.C.D. et al. Toxicological Evaluation of Essential Oil From the Leaves of *Crotonargyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Mus musculus* (Rodentia: Muridae). **J. Med. Entomol.** v. 54, p.985-993, 2017.
- DE SOUZA, L. M. et al. Curcumin in formulations against *Aedes aegypti*: Mode of action, photolarvicidal and ovicidal activity. **Photodiagnosis Photodynamic Therapy**, v. 31, p. 101840, 2020.
- FRATONI, E. et al. Antiproliferative and toxicological properties of drimanes obtained from *Drimys brasiliensis* stem barks. **Biomed. Pharm.** v. 103, p. 1498-1506, 2018.
- FLORA DO BRASIL. **Winteraceae in Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15325>>. Acesso em: 18 Set. 2020.
- INOCENTE, E. A. et al. Insecticidal and Antifeedant Activities of Malagasy Medicinal Plant (*Cinnamosma* sp.) Extracts and Drimane-Type Sesquiterpenes against *Aedes aegypti* Mosquitoes. **Insects**, v. 10, n. 11, p. 373, 2019.
- LAGO, J. H. G. et al. Chemical composition and anti-inflammatory evaluation of essential oils from leaves and stem barks from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **J. Braz. Chem. Soc.** v. 21, p. 1760-1765, 2010.
- LORENZI, H; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas. **Instituto Plantarum**, Nova Odessa, 2002.
- LOUIS, M. R. L. M., et al. Mosquito larvicidal activity of Avocado (*Persea americana* Mill.) unripe fruitpeel methanolic extract against *Aedes aegypti*,

- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus* and *Anopheles stephensi*. **S.African J. Bot.** v. 133, p. 1-4, 2020.
- MECCCHI, M. C; LAGO, J. H. Chemical constituents derived from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Nat. Product Res.** v. 27, p. 1927-1929, 2013.
- MÜLLER et al. Intercontinental long-distancedispersal of Canellaceae from the New to the Old World revealed by a nuclear single copy gene and chloroplast loci. **Mol. Phylogenetics Evol.** v. 84, p. 205-219, 2015.
- MUÑOZ-CONCHA, D. et al. Presence of polygodial and drimenol in *Drimys* populations from Chile. **Biochem. Systematics Ecol.** v. 35, p. 434-438, 2007.
- NIKOOKAR, S. H. et al. Zika; a continuous global threat to public health. **Environm. Res.** v. 188, p. 109868, 2020.
- NOUTCHA, M. et al. The Role of Plant Essential Oils in Mosquito (Diptera: Culicidae) Control. **Ann. Res. Rev. Biol.** v. 10, n. 6, p. 1-9, 2016.
- NTALLI, N. et al. Plant secondary metabolites against arthropods of medical importance. **Phytochem. Rev.** v. 18, n. 5, p. 1255-1275, 2019.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. **Indoor Residual Spraying. An operational manual for indoor residual spraying (IRS) for malaria transmission control and elimination**, WHO. 2nd ed. 2015.
- OPAS. Organização Pan-americana de Saúde. **Epidemiological Update: Dengue and other Arboviruses**. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-dengue-and-other-arboviruses-10-june-2020>>. Acesso em: 27 out. 2020.
- PAVELA, R. Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. **Indus. Crops Prod.** v. 76, p. 174-187, 2015.
- PAVELA, R.; BENELLI, G. Essential Oils as Ecofriendly Biopesticides? Challenges and Constraints. **Trends Plant Sci.** v. 21, n. 12, p. 1000-1007, 2016.
- REIS, N. N., et al. Viruses vector control proposal: genus *Aedes* emphasis. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 21, n. 4, p. 457-463, 2017.
- RODRÍGUEZ, M.M. et al. Multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Boyeros municipality, Cuba and associated mechanisms. **Acta Trop.** v. 212, p. 105680, 2020.
- SANTOS, V. S. V. et al. Association of low concentrations of pyriproxyfen and spinosad as an environment-friendly strategy to rationalize *Aedes aegypti* control programs. **Chemosphere**, v. 247, 2020.
- SHAO, H.; ZHANG, Y. Non-target effect on soil microbial parameters of the synthetic pesticide carbendazim with the biopesticides cantharidin and norcantharidin. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

AValiação DA ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *Drimys brasiliensis* Miers SOBRE *Aedes aegypti* TROPICOS. **Missouri Botanical Garden**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/50081411>>. Acesso em: 08 set. 2020.

VALLE, D. et al. Resistance to temephos and deltamethrin in *Aedes aegypti* from Brazil between 1985 and 2017. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 114, p. 2019.

WHO. **The mosquito**. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/denguecontrol/mosquito/en/>>. Acesso em: 28 out.2020a.

WHO. **World health organization technical reports series number 443**. 1970. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40771/1/WHO_TRS_443_\(part1\).pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40771/1/WHO_TRS_443_(part1).pdf)>. Acesso em: 28 out.2020b.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem ao suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ANEXO A- EXSICATA UFP 85343 DA ESPÉCIE *Drimys brasiliensis*

ANEXO B- AUTORIZAÇÃO DE ACESSO AO PATRIMÔNIO GENÉTICO CGEN – IBAMA



Ministério do Meio Ambiente CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO
Cadastro de Acesso Nº ACE2610

Este documento não possui valor jurídico

Tipo de Usuário: **INDEPENDENTE**

Responsável pelo cadastro: **09745610453**

Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado**

O acesso foi realizado antes de 17/11/2015 ou obteve autorização de acesso antes de 17/11/2015? **Sim**

Tem autorização de acesso? **Não – Sem solicitação em tramitação**

Finalidade da Autorização:

☒ **Pesquisa Científica** ☐ **Bioprospecção** ☐ **Desenvolvimento Tecnológico**

Estas atividades são baseadas em acesso realizado anteriormente?: **Não**

Este cadastro está vinculado a cadastro anterior de remessa? **Não**

Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado

Título da Atividade: **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA, ANTITUMORAL E TOXICIDADE DA ESPÉCIE DRIMYS BRASILIENSIS MIERS**

Título da Atividade em inglês: **EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY, ANTI-TUMOR ACTIVITY AND TOXICITY OF THE SPECIES DRIMYS BRASILIENSIS MIERS**

Resumo da atividade (incluindo objetivos e resultados esperados ou obtidos, conforme o caso)

A espécie *Drimys brasiliensis*, popularmente conhecida como “cataia”, “casca de anta”, “canela-amarga”, “para-tudo” e “caá-tuya”, é utilizada na medicina tradicional para o tratamento de problemas gástricos como dores intestinais, cólicas, prisão de ventre e estimulante contra o desgaste físico e mental. A espécie pertence à família Winteraceae e, em algumas localidades, é utilizada na culinária como condimento alimentar por possuir sabor apimentado. Estudos realizados com espécies do mesmo gênero demonstraram atividade antinociceptiva e anti-inflamatória relacionados aos sesquiterpenos produzidos pelas espécies do gênero *Drimys*. Este trabalho está dividido em dois artigos. O primeiro é uma revisão de literatura sobre o gênero *Drimys*, abordando a biodiversidade do gênero, fitoquímica, potencialidades farmacológicas e toxicidade. O segundo é resultado dos ensaios realizados no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental (LAFAC) com o extrato bruto das folhas de *D. brasiliensis*. Os ensaios realizados foram o screening fitoquímico (CCD), avaliação do potencial antiinflamatório (modelos de edema de pata, peritonite e bolsa de ar), antitumoral (Sarcoma 180) e toxicidade (OECD 435). Ainda,

Este documento não possui valor jurídico

Resumo não sigiloso da Atividade em Inglês

o anexo traz a publicação da avaliação da atividade larvívora de *D. brasiliensis* sobre *Aedes aegypti* publicada como capítulo de livro. Os resultados indicam que a espécie *D. brasiliensis* apresentou atividade anti-inflamatória e antitumoral. O screening fitoquímico demonstrou a presença de marcadores sesquiterpenos que são conhecidos por exercer esta atividade. Além disso, o extrato apresentou um conteúdo elevado de compostos fenólicos. O extrato apresentou baixa toxicidade, demonstrando que o consumo das folhas e cascas na forma de chás e tinturas é seguro, corroborando com o uso tradicional. Outros estudos devem ser realizados para o entendimento da biodisponibilidade e farmacocinética do extrato vegetal. A espécie possui potencial para aprofundamento de pesquisas, a fim de elucidar os mecanismos envolvidos entre o processo inflamatório e a carcinogênese.

The species *Drimys brasiliensis*, popularly known as “cataia”, “casca de anta”, “cinela-bitter”, “para-tudo” and “caá-tuya”, is used in traditional medicine for the treatment of gastric problems such as intestinal pain, colic, constipation and stimulant against physical and mental wear. The species belongs to the Winteraceae family and, in some localities, it is used in cooking as a food condiment because of its peppery taste. Studies carried out with species of the same genus have demonstrated antinociceptive and anti-inflammatory activity related to sesquiterpenes produced by species of the genus *Drimys*. This work is divided into two articles. The first is a literature review on the genus *Drimys*, addressing the genus' biodiversity, phytochemistry, pharmacological potential and toxicity. The second is the result of tests carried out at the Laboratory of Experimental Pharmacology and Cancerology (LAFAC) with the crude extract of *D. brasiliensis* leaves. The tests carried out were phytochemical screening (CCD), evaluation of anti-inflammatory potential (paw edema models, peritonitis and air pocket), antitumor (Sarcoma 180) and toxicity (OECD 435). Also, the annex brings the publication of the evaluation of the larvicidal activity of *D. brasiliensis* on *Aedes aegypti* published as a book chapter. The results indicate that the *D. brasiliensis* species showed anti-inflammatory and antitumor activity. Phytochemical screening demonstrated the presence of sesquiterpene markers that are known to exert this activity. In addition, the extract showed a high content of phenolic compounds. The extract showed low toxicity, demonstrating that the consumption of leaves and bark in the form of teas and tinctures is safe, corroborating the traditional use. Other studies must be carried out to understand the bioavailability and pharmacokinetics of the plant extract. The species has potential for further research in order to elucidate the mechanisms involved between the inflammatory process and carcinogenesis.

Palavra(s)-chave:

Fitoterapia. Terpenos. Drimálias.

Palavra(s)-chave em inglês:

Phytotherapy. Terpenes. Drimálias.

Este documento não possui valor jurídico

Período das Atividades:

01/08/2015

Ainda não iniciado ou em execução

Equipe

Nome Completo	Documento	Instituição	Nacionalidade
ivone antonia de souza	097.456.104-53	SIDADE FEDERAL DE PERNAMB	Brasil
Mariana Cardoso Oshiro	374.722.988-32	versidade Federal de Pernamb	Brasil
ALICIA DE SOUZA SANTOS	118.219.474-52	versidade Federal de Pernamb	Brasil

Sobre o Componente do Patrimônio Genético Acessado

O acesso ao patrimônio genético será realizado em área indispensável à segurança nacional ou águas jurisdicionais brasileiras, plataforma continental e zona econômica exclusiva:
Este cadastro necessita de autorização prévia de acesso?

Sim, de área indispensável à segurança nacional (faixa de fronteira e ilhas oceânicas)

Não

Tipo de Componente:

Flora (exceto algas)

Nome Científico:

Drimys Drimys brasiliensis

Reino:

Plantae

Filo/Divisão:

Magnoliophyta (Angiosperma)

Classe:

Magnolitaе (Dicotiledônea)

Ordem:

Magnoliales

Família:

Winteraceae

Nome(s) popular(es):

"cataia", "casca de anta", "canela-amarga", "para-tudo" e "caá-tuya"

Trata-se de variedade tradicional local ou crioula ou raça localmente adaptada ou crioula?

Sim

Sobre a Procedência Do Patrimônio Genético

Procedência da amostra:

In situ

UF:

PR

Município:

Curitiba

Latitude:

25° 25' 0.44' S

Longitude:

49° 16' 0.03' W

Bioma:

Mata Atlântica

Data da coleta

05/01/2021

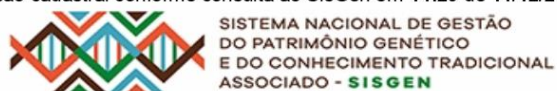
Sobre o Conhecimento Tradicional Associado

Este documento não possui valor jurídico

O acesso ao patrimônio genético será realizado em área indispensável à segurança nacional ou águas jurisdicionais brasileiras, plataforma continental e zona econômica exclusiva:	Não
Fonte de obtenção do Conhecimento Tradicional Associado:	CTA de origem não identificável
Conhecimento Tradicional Associado ao Patrimônio Genético Acessado:	efeito estimulante, antiespasmódica, aromática, antidiarreica, antifebril, contra
Patrimônio Genético:	Planta
<u>Sobre o provedor do Conhecimento Tradicional Associado</u>	
Houve ingresso em Terra Indígena?	Não

Data do Cadastro: 11/12/2022 14:26:10
 Situação do Cadastro: Concluído

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em 14:29 de 11/12/2022.



ANEXO C - AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA ANIMAL



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-430 / Recife - PE - Brasil
Fones: 3126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 23 de agosto de 2021

Ofício nº55/21

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Prof. Ivone Antônia de Souza
Departamento de Antibióticos
Centro de Biociências
processo nº0047/2021

Certificamos que a proposta intitulada "**Avaliação da toxicidade, atividade antiinflamatória e antitumoral, do extrato padronizado de drimys brasiliensis**", registrado com o nº0047/2021 sob a responsabilidade da **Prof. Ivone Antônia de Souza** envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 27/07/2021

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Agosto/2021 a Dezembro/2022
Espécie/linhagem/raça	Camundongos heterogenico
Nº de animais	129 animais
Peso/Idade	25-35g/ 8-12 semanas
Sexo	Fêmeas (69); Machos (60)
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental - UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério de experimentação do Departamento de Antibióticos/ UFPE.

Atenciosamente


Prof. Sebastião R. F. Silva
-Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2343691