



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

GUSTAVO ABRAÃO MENDONÇA

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO FITOL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CUITÉ – PB

2020

GUSTAVO ABRAÃO MENDONÇA

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO FITOL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB
2020

M539p Mendonça, Gustavo Abraão.

O potencial terapêutico do Fitol: uma revisão bibliográfica. / Gustavo Abraão Mendonça. – Cuité: CES, 2020.

35 fl.: il. color.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2020.

Orientadora: Dra Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Atividade antifúngica - Fitol. 2. Fitol – Atividade farmacológica. 3. Ácido fitânico. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 635.8

GUSTAVO ABRAÃO MENDONÇA

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO FITOL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) *campus* Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Aprovado em: 16 de julho de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador (a)

Prof.^a Dr.^a Igara Oliveira Lima
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador

CUITÉ-PB
2020

Aos meus pais, amigos, colegas e professores que
nunca me deixaram desistir.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus por estar do meu lado tanto nos momentos bons quanto nos momentos ruins e por sempre me dá esperança em um futuro sereno e feliz.

Gostaria de agradecer aos meus pais, Fleuriso Mendonça Júnior e Marluce Borges Viana, que me amam incondicionalmente e nunca saíram do meu lado nem no pior momento da minha vida. Agradecer também aos meus irmãos, Guilherme Íkaro Mendonça e Gabriel Eduardo Mendonça, minha cunhada Iolanda Mendonça, e aos meus sobrinhos Iago e Pedro.

Gostaria de agradecer a anjo que entrou na vida e não quer sair de forma alguma que sempre me coloca nas alturas e que eu amo de uma forma que não sei explicar. O nome deste anjo é Ediclécia Macedo de França.

Queria agradecer também a todos os meus amigos, em especial a Maria Thaynara Jorge Freire a minha primeira amiga no país Cuíte, a parasita número 1, que mesmo depois de tantas brigas nossa amizade não acabou, pelo contrário ficou mais forte. Agradecer a Francielly Simões por todas as loucuras que vivemos e por todos os conselhos que demos um para o outro. Agradecer a Camila Pachêco que sempre percebia minha tristeza entre os meus sorrisos e tentava me animar da melhor forma possível.

Gostaria de agradecer aos meus amigos do curso de farmácia Monike Ellen, Letícia Fernandes, Marcos Vinícius, Wilma Santos, Elioce Wisdom, Herbert Luan, Lídio Thiago, Josivan Júnior, Ruth Alves, Andréia Casado, Andresa Casado, Renata Araújo, Isabel Almeida, Carol Caminhoneira e Pedro Victor.

Agradecer aos meus professores do curso de farmácia que sempre acreditaram no meu potencial como Maria Emília, Francinalva Medeiros, Juliano Rufino, Vanessa Barbosa e Júlia Beatriz.

Não poderia deixar de agradecer aos BIU'S Elaíse Leite, Bel, Boca, Sílvia Yasmin, Kleydianne, Carlinda, Maria Rita e aos meus amores da biologia Ana Carla, Mayara Jesuíno e Tita Andrade (mulher de militar).

Agradecer também aos anjos norte-rio-grandenses, Luanda Canário (a sincera), Ana Paula (a iludida e assassina de galinhas), Renato Ferreira (meu professor), Karine Lilian (amiga), Francisco Neto (o amor da minha vida, ainda vamos nos casar), Aurélio (o doutor da microbiologia), José Neto (a cereja), Severino Mosinho (meu porto seguro), Mikaeli Medeiros

(a dona da razão), Míria Medeiros (a louca) e dona Edivania (mãe que não é a minha) que me acolheu com tanto carinho.

Gostaria de agradecer aos meus grandes amigos do mestrado Sânzia e Hebert por tantos momentos inesquecíveis de conversas construtivas, ou seja, fofocas. E também a Maciel por me proporcionar tantos momentos volumosos.

Gostaria de agradecer a algumas pessoas que entraram na minha de forma tão especial que nem consigo mensurar com Neuma, Vinícius, Zaira, Taciana, Itamara, Renata, Márcia, Fabrícia, David, Gabriel, Alba, Camila, Ismael, Joelma, Cacilda, Alcione, Juliana, Fernanda, Rafaela, Larissa, Aluska, Valéria, Edelânia, Walesca, Cida e Livia.

Agradecer a Deus pelos meus amigos Maria Manaíra, Oliveiros, Carlos, Matheus, Denise, Neta, Catarina, Lucinha e Eliane.

Não podia deixar de agradecer aos meus preceptores de estágio Janaína Ferrari, Francisciraine Freire e aos que colaboraram nessa minha estrada Bruna Pereira, Rafaelly Silva, Paula, Jorge, Luciana, Ayla, André, Jonas, Jogador, Mikaelle e Nilson.

"Apenas agradeça a Deus pelas suas bênçãos. E peça,
humildemente, as coisas que deseja."

"Às vezes, é preciso deixar as pessoas amarem você."

L. M. Montgomery – Anne de Green Gables, 1908.

RESUMO

O fitol é um diterpeno amplamente distribuído em todo o planeta e é originado a partir da degradação, principalmente, da clorofila-a e está presente na dieta humana. Atualmente, o fitol, é bastante utilizado na indústria de cosméticos como um agente surfactante. Porém, por apresentar várias atividades farmacológicas tais como, citotóxica, antimultagênina, antiviral, antifúngica, antibacteriana, anti-inflamatória, antitumoral, antiparasitária, antioxidante, ansiolítica, imunoestimulante, o fitol, é considerado um forte candidato para a produção de novas alternativas farmacêuticas. Diante disto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as atividades farmacológicas do fitol, a partir, de arquivos disponíveis gratuitamente nos bancos de dados eletrônicos (Periódicos Capes, *Electronic Library Online (SciElo)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct e PubMed) utilizando descritores pré-estabelecidos, cujo o período de publicação foi de 2009 a 2019. Foram encontrados um total de 70 trabalhos dos quais 16 foram utilizados. Porém, a maior parte dos trabalhos estão disponíveis mediante pagamento. Contudo, mesmo com o aumento no interesse do fitol nos últimos anos e um aumento crescente de publicações e trabalhos científicos realizados na área ainda não possível esclarecer os mecanismos de ação do fitol. As evidências mostram que o ácido fitânico é o principal metabólito do fitol apresentando várias atividades por exemplo, antiparasitária, antibacteriana, antitumoral, antioxidante, antiviral, ansiolítica, anticonvulsivante, anti-inflamatória, imuno adjuvante e ainda no tratamento de Alzheimer. Assim, o fitol é considerado promissor para o desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: Fitol, ácido fitânico, atividades farmacológicas.

ABSTRACT

Phytol is a diterpene widely distributed throughout the planet and originates from the degradation, mainly, of chlorophyll-a and is present in the human diet. Phytol is currently widely used in the cosmetics industry as a surfactant. However, because it has several pharmacological activities such as cytotoxic, antimutagen, antiviral, antifungal, antibacterial, anti-inflammatory, antitumor, antiparasitic, antioxidant, anxiolytic, immunostimulant, phytol, it is considered a strong candidate for the production of new pharmaceutical alternatives. In view of this, this study aimed to carry out a bibliographic survey on the pharmacological activities of phytol, from files available for free in electronic databases (Capes Periodicals, Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (VHL), Science Direct and PubMed) using pre-established descriptors, whose publication period was from 2009 to 2019. A total of 70 works were found, of which 16 were used. However, most jobs are available for a fee. However, even with the increase in the interest of phytol in recent years and an increasing increase in publications and scientific work carried out in the area, it is still not possible to clarify the mechanisms of action of phytol. Evidence shows that phytanic acid is the main metabolite of phytol with various activities, for example, antimicrobial, antiviral, antineoplastic, anti-inflammatory, antidiabetic, anxiolytic, antidepressant, antinociceptive, antiallergic and mainly antioxidant. Thus, phytol is considered promising for the development of new drugs.

Keywords: Phytol, phytic acid, pharmacological activities.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol)	133
Figura 2 - Estrutura química da clorofila a com o fitol ancorado.	144
Figura 3 - Síntese do fitol em ácido fitânico em organismos vivos	155
Figura 4 - Processo de busca, seleção e inclusão de artigos.....	188
Figura 5 - Atividades farmacológicas investigadas do fitol	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
4 METODOLOGIA.....	17
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5.1 Atividade antimicrobiana	19
5.2 Atividade antiparasitária	20
5.3 Atividade antitumoral	21
5.4 Outras atividades farmacológicas	21
5.4.1 Antioxidante	21
5.4.2 Ansiolítica.....	22
5.4.3 Anticonvulsivante.....	23
5.4.4 Anti-inflamatória	23
5.4.5 Antiviral.....	24
5.4.6 Imunoadjuvante	24
5.4.7 Alzheimer	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A química de produtos naturais sempre teve papel relevante para o desenvolvimento de fármacos, cosméticos, fragrâncias, e outros bioprodutos, dada diversidade estrutural e grupos funcionais presentes em milhares de substâncias que compõem a biodiversidade terrestre (BOLZANI, 2016).

Antes do desenvolvimento da síntese química, a obtenção de substâncias orgânicas para os seus diversos fins, inclusive terapêuticos, era feita por processos de fermentação ou isolamento de fontes naturais. Devido a sua ampla diversidade estrutural e funcional, muitos compostos de origem natural são usados no tratamento de diversos males e desordens biológicas (SANGI, 2016).

Plantas medicinais constituem uma importante fonte de recursos terapêuticos, conforme atestam diversos medicamentos provenientes de substâncias de origem vegetal ou inspirados em seus farmacóforos, de forma que seus metabólitos têm sido objeto de crescente interesse, pois representam significativo potencial terapêutico. (CASANOVA; COSTA, 2017). De acordo com Newman; Cragg (2014), dos medicamentos aprovados entre 1981 e 2014 para uso clínico, 26% eram produtos naturais ou derivados e 13% apresentavam grupamento farmacofórico de origem natural.

Segundo Silva et al., (2013) um grupo de metabólitos secundários que tem chamado bastante a atenção dos pesquisadores nos últimos anos, são os terpenos por apresentarem mais de uma atividade farmacológica. Pertence a este grupo o fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol), um componente da molécula da clorofila, presente em folhas verdes de várias plantas medicinais (COSTA et al., 2012). Classificado como um álcool diterpeno monoinsaturado de cadeia longa e encontrado nos óleos essenciais de algumas plantas aromáticas, como *Cleome serrata* e *Lantana radula* (MCNEIL; PORTER; WILLIAMS, 2012; PASSOS et al., 2012).

A identificação das funções biológicas, o isolamento e determinação estrutural de muitas macromoléculas e de seus ligantes naturais têm permitido o planejamento racional de moduladores destes novos alvos macromoleculares (SANGI, 2016).

Assim sendo, o objetivo do estudo foi identificar evidências disponíveis na literatura sobre o potencial terapêutico do fitol, uma vez que há necessidade de inserção de novos medicamentos de baixa toxicidade e de maior eficácia para o tratamento de doenças e infecções resistentes a terapia convencional.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico sobre as atividades farmacológicas do fitol.

2.2 Objetivos específicos

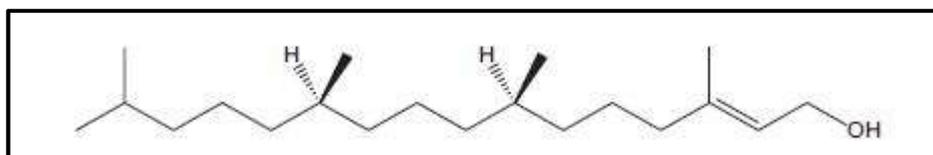
- Realizar uma revisão integrativa sobre as atividades farmacológicas do fitol;
- caracterizar os estudos desenvolvidos com relação a origem da pesquisa, aspectos metodológicos e período de publicação;
- resumir os principais estudos, e
- desenvolver um banco de dados com a finalidade de fornecer informações acessíveis para a sociedade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os primeiros estudos sobre o fitol datam da década de 1950 quando uma grande concentração de ácido fitânico (ácido 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoico) foi identificado em ácido graxo de produtos lácteos. Porém, o interesse por esse composto só foi maior quando níveis elevados do ácido fitânico foi associado à doença de Refsum, uma síndrome provocada pela deficiência funcional da fitoil-CoA hidroxilase que, resulta no acúmulo deste composto no sangue e nos tecidos (VAN DEN BRINK; WANDERS, 2006). De acordo com Schluter et al., (2002) só na década de 1960 foi demonstrado a conversão do fitol em ácido fitânico e a atividade biológica destes compostos e, a partir deste momento, um crescente interesse por essas substâncias tendo, como consequência, muitos estudos utilizando o tanto o fitol quanto o ácido fitânico.

O fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol) é um diperteno de cadeia longa e ramificada (Figura 1), caracterizado por ser um álcool acíclico, tem como fórmula química $C_{20}H_{40}O$, peso molecular 296,54 g/mol, densidade 0,8533 g/cm³, ponto de ebulição 132-202°C, com solubilidade em água 0,00327 mg/L a 25°C (MCGINTY, LETIZIA, API, 2010).

Figura 1 - Estrutura química do fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol)



Fonte: COSTA, 2014.

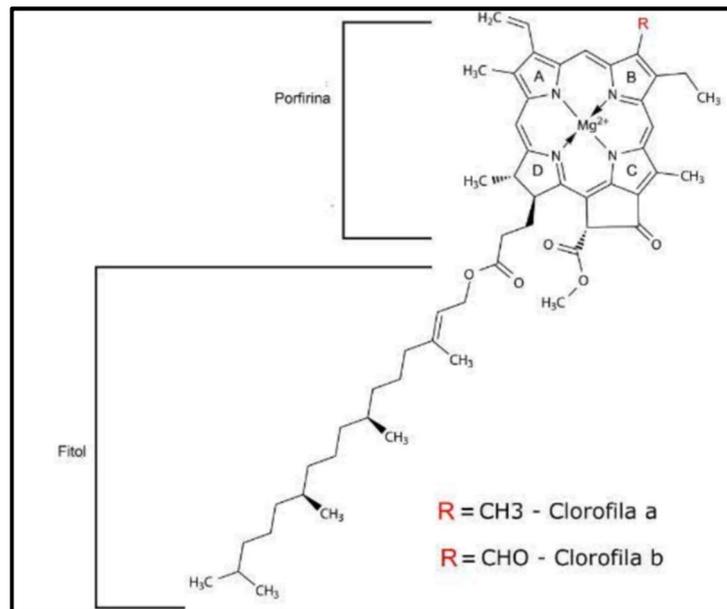
O fitol é bastante encontrado em plantas medicinais e em óleos essenciais de plantas aromáticas, como *Cleome serrata* e *Lantana radula* apresentando várias atividades terapêuticas (DAINES et al., 2003; SAIKIA et al., 2010; SILVA et al., 2013). É classificado como um álcool diterpeno monoinsaturado de cadeia longa (MCNEIL, PORTER, WILLIAMS, 2012; PASSOS et al., 2012).

De acordo com Prabha, Karthik e Chandrika (2019), Byju et al., (2013) o fitol pode ser encontrado em diversas espécies de planta e em especial na alga aquática *Hydrilla verticillata* presente em quase todos os continentes e que em estudos realizados por Byju et al., (2013) evidenciaram que a maior concentração da composição química desta alga, 70,29%, é de fitol

e atualmente tem sido amplamente utilizado como precursor para a fabricação de formas sintéticas das vitaminas E e K (AHMED et al., 2018).

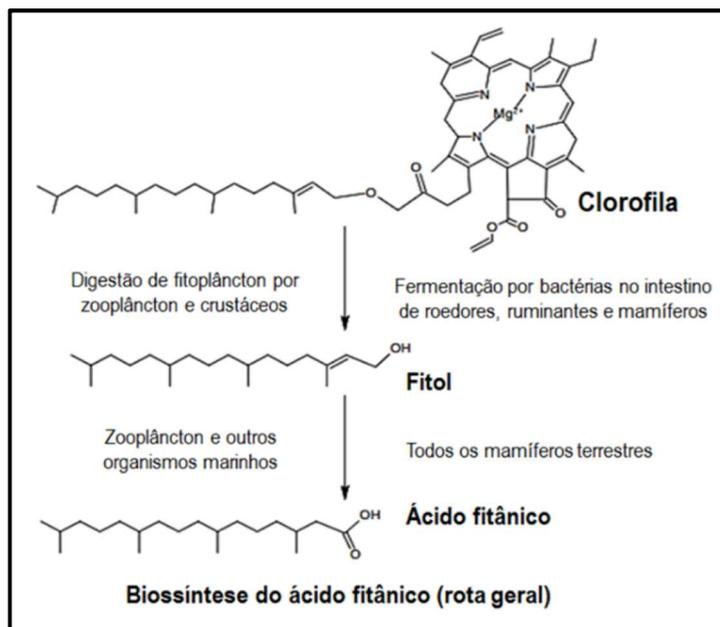
De acordo com Rontani; Volkman (2003), o fitol é parte integrante da clorofila-a (Figura 2), presente também em menores concentrações nas clorofilas b, c e d e bacterioclorofila. Este composto, pode ser encontrado, principalmente, em algas marinhas, plantas, bactérias presentes no intestino de ruminantes e produtos derivados do leite e de pescados (ISLAM et al., 2017)

Figura 2 - Estrutura química da clorofila a com o fitol ancorado.



Fonte: STREIT et al., 2005.

Segundo Wierzbiki et al., (2002) e Wanders, Jansen e Lloyd (2003) o fitol está presente na dieta dos seres humanos. Quando ingerido o fitol é oxidado em ácido fitânico, que por sua vez é convertido para fitanoil-CoA por uma longa cadeia de ácido Acil-CoA sintase que é degradado em peroxissomos por um sistema de α –oxidação e β -oxidação nas mitocôndrias das células (Figura 3).

Figura 3 - Síntese do fitol em ácido fitânico em organismos vivos

Fonte: ISLAN, 2017.

Atualmente, o fitol é empregado na indústria cosmética, como agente surfactante, na fabricação de xampus, sabonetes, detergentes, hidratantes entre outros (VEGA, 2013). Porém, segundo Pejin et al., (2014) o fitol é um forte candidato para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas com propriedade terapêutica de amplo uso, uma vez que além de ser um aditivo alimentar, com segurança comprovada, o fitol não é mutagênico, apresenta uma estrutura simples e abundante na natureza.

Costa et al., (2012) avaliaram a toxicidade aguda do fitol, após administração intraperitoneal para determinação da dose letal 50% (DL50) e os efeitos sobre os parâmetros bioquímicos, hematológicos e histopatológicos no hipocampo e corpo estriado de camundongos adultos. Os resultados indicaram que o tratamento com fitol não produz alterações hematológicas, bioquímicas e histopatológicas cerebrais em camundongos. O estudo toxicológico pré-clínico com fitol demonstrou que o produto avaliado possui discreta toxicidade aguda por via intraperitoneal, sendo estes dados uma contribuição para pesquisas com compostos obtidos de plantas medicinais com potencial farmacológico.

Choi et al., (1993), Atshaves et al., (2004) e Saikia et al., (2010) revelaram que o fitol é bastante tolerado em roedores tendo a DL₅₀ para ratos albinos e normais calculada acima de 5 g e 10 g, respectivamente. Segundo Mcginty, Letizia e Api (2010), o fitol é capaz de provocar alterações histopatológicas com lesões no fígado, ruptura do cordão hepático em camundongos machos e fêmeas em uma concentração de 250 mg/kg.

De acordo com Van Den Brink, Wanders (2006), quantidades elevadas do fitol são tóxicas para o organismo humano, uma vez que apenas 50% deste composto é absorvido e metabolizado acumulando-se principalmente no fígado.

Em consideração as atividades farmacológicas do fitol tem apresentado propriedades antimicrobiana, antiviral, citotóxica em linhagens de tumor de mama MCF-7 e câncer cervical HeLa, antitumoral, não mutagênica, antiteratogênica, anti-inflamatória, antidiabética e principalmente antioxidante pela presença do grupo -OH em sua estrutura. Os estudos de prospecção científica também identificaram outras atividades a exemplo, antiespasmódica, anticonvulsivante, antialérgica, ansiolítica, antidepressiva, antinociceptiva, antialérgica e imunoadjuvante. (ISLAM, et al., 2017).

4 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão integrativa da literatura afim de reunir e resumir dados disponíveis em bases de dados eletrônicos, para o esclarecimento de lacunas sobre o tema.

De acordo com Ferenhof e Fernandes (2016), uma revisão integrativa tem como objetivo realizar uma síntese de achados sobre um determinado tema, de forma extensiva e ordenada, cooperando para o aprofundamento do tema.

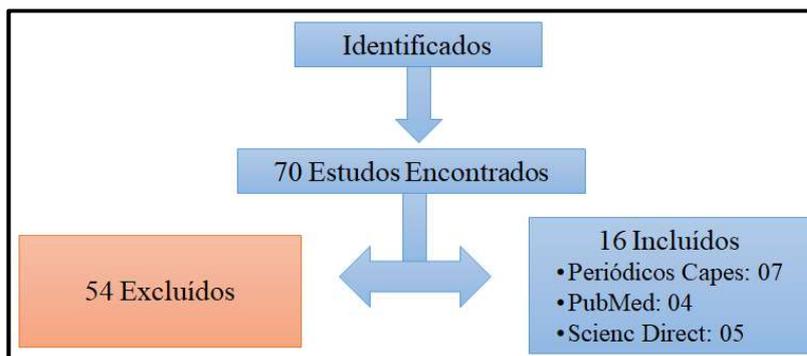
O presente trabalho foi elaborado através de uma extensa pesquisa nos bancos de dados eletrônicos, com o objetivo de obter artigos científicos, periódicos, dissertações e teses que abordassem o tema de forma ampla. A pesquisa foi realizada durante outubro de 2019 a janeiro de 2020 através de arquivos disponíveis nas seguintes bases de dados eletrônicas Periódicos Capes, *Electronic Libary Online (SciElo)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct utilizando os seguintes descritores: fitol, fitol e anticonvulsivante, fitol e anti-inflamatório, fitol e antiparasitária, phytol, phytol and anticonvulsant, phytol and anti-inflammatory, phytol and antiparasitic.

Foram avaliados artigos originais em português e inglês que apresentavam dados recentes e de interesse do estudo. Os critérios de inclusão adotados para seleção dos artigos foram: artigos contendo estudos com abordagem farmacológica do fitol; artigos com títulos e/ou resumo contendo os descritores; e pesquisas realizadas nos últimos 10 anos (2009-2019). Como critérios de exclusão foram empregados os seguintes itens: artigos que não expuseram dados convincentes, com acesso mediante pagamento, trabalhos que não se apresentavam na íntegra e publicações fora do tempo delimitado nos critérios de inclusão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na revisão de literatura houve a recuperação de 70 publicações, das quais 16 tiveram seus textos avaliados por completo e foram incluídos para compor os resultados (Figura 4).

Figura 4 - Processo de busca, seleção e inclusão de artigos

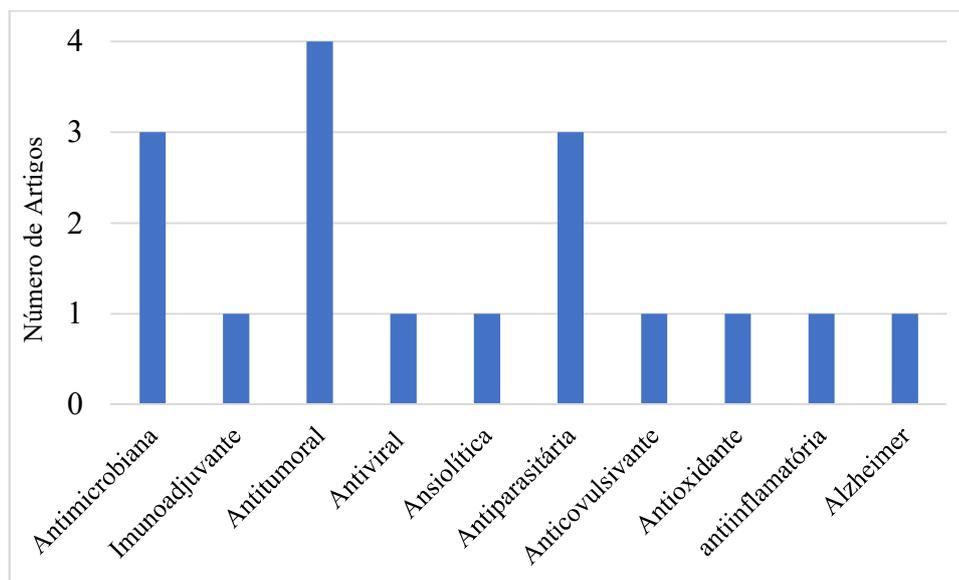


Fonte: Autoria própria, 2020.

Os 16 artigos localizados relatavam as atividades farmacológicas do fitol, em que as mais abordadas foram antimicrobiana, antitumoral e antiparasitária (Figura 5).

As atividades farmacológicas do fitol e do seu principal derivado, o ácido fitânico, têm despertado interesse da comunidade científica por apresentar ações antimicrobiana, antineoplásica, antiparasitária, anti-inflamatória, antioxidante, ansiolítica, antidepressiva, entre outras (ISLAM, et al., 2017).

A figura 5, relaciona o quantitativo de artigos com base nas atividades farmacológicas apresentadas pelo fitol. Sendo assim destacaram-se: atividade antitumoral com quatro estudos, e atividade antimicrobiana e antiparasitária três estudos. Além dessas, observa-se em menor número artigos abordando atividade ansiolítica, anticunvulsivante, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, imunoadjuvante e relacionado ao Alzheimer.

Figura 5 - Atividades farmacológicas investigadas do fitol

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

5.1 Atividade antimicrobiana

Pejin et al., (2014), avaliaram a atividade antimicrobiana pelo método de microdiluição, utilizando cepas bacterianas e fúngicas. Em graus variados, o fitol demonstrou-se ativo contra todas as bactérias (*Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae*) e fungos (*Aspergillus spp.* e *Penicillium spp.*) testados. Com base nos resultados obtidos os alimentos que contem fitol podem apoiar o desenvolvimento de novas terapias para doenças cardíacas, uma vez que estudos indicam que as cepas utilizadas no trabalho de Pejin et al., (2014) podem ser patogênicas para o tecido interno do coração, provocando endocardites infecciosas (KUMAR et al. 2007; MITCHELL et al. 2007). Assim, formulações, contendo o fitol como ativo, foram capazes de reduzir os níveis séricos de triglicerídeos e/ou colesterol. Além disso, o fitol pode ser administrado em pessoas saudáveis para manter os níveis saudáveis de colesterol (OLOFSSON et al. 2011; ELMAZAR et al. 2013).

No estudo realizado por Lee, Woo, Lee (2016), foi confirmada a atividade antibacteriana do fitol e o mecanismo que induz a morte celular oxidativa em *Pseudomonas aeruginosa*. Nas células tratadas com fitol foram observados níveis elevados de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e depleção transitória de NADH. Tais resultados demonstram que o fitol induz o acúmulo de EROs e que a cadeia de transporte de elétrons estava envolvida no

aumento da EROs, por conta desse aumento desenvolveu-se o desequilíbrio entre as EROs intracelulares e o sistema de defesa antioxidante, levando a diminuição da glutathiona reduzida (GSH). Além disso, danos graves no DNA das *P. aeruginosa* foram demonstrados após tratamento com fitol. Dessa forma, o referido trabalho sugere que o fitol pode exercer sua ação antimicrobiana através da indução do estresse oxidativo nas cepas e condições avaliadas.

Outro estudo realizado com cepas de *P. aeruginosa* foi realizado por Pejin et al., (2014), a atividade de quórum do diterpeno-fitol foi analisada em três concentrações (sub-CIM 0,5, 0,25 e 0,125 CIM respectivamente). Esse composto reduziu a formação de biofilme das bactérias analisadas exibindo atividade mais alta do que os controles positivos testados (estreptomicina e ampicilina). O fitol (0,5 CIM) também reduziu efetivamente a contração de *P. aeruginosa* bem como a motilidade dos flagelos. Sendo assim, acredita-se que essa propriedade do fitol pode inspirar o modelo de fármacos direcionados a atividade.

5.2 Atividade antiparasitária

Em um estudo *in vitro* realizado por Moraes et al., (2014), observou-se que o fitol reduz a motilidade dos *Schistosoma mansoni* levando-os a morte, em análise microscópica por varredura a laser confocal mostra que suas alterações corticais dependem da concentração (50 a 100 µg/mL). Além disso uma dose subletal (25 µg/mL) de fitol pode reduzir o número de ovos de *S. mansoni*. O fitol (40 µg/mL, dose única) administrado por via oral a camundongos infectados por *S. mansoni* foi capaz de reduzir a carga total de vermes. Além disso, o fitol reduziu o número de ovos nas fezes, e a frequência de ovos imaturos foi significativamente reduzida, o oograma também mostra um aumento na produção de óvulos mortos, foi observado também danos tegumentares em *S. mansoni* adulto recuperado de camundongos, em especial em vermes fêmeas (MARAES et al., 2014).

Eraky et al., (2016), também realizaram uma pesquisa da atuação do fitol frente a *S. mansoni* o ensaio foi realizado com 6 concentrações (25, 50, 75, 100, 125 e 150 µg/mL), o fitol mostrou-se como promissor de maneira dependente da dose e do tempo. Foi perceptível também um declínio significativo na motilidade, assim como os estudos de Moraes et al. (2014), nesse estudo a taxa de mortalidade atingiu 100%, 48 horas após a exposição ao fitol na concentração de 150 µg/mL. Também foi observado a descamação tegumentar, a desintegração de tubérculos e espinhos, desfiguração morfológica dos óvulos.

5.3 Atividade antitumoral

De acordo com Alencar (2018), o efeito antitumoral do fitol *in vitro*, é induzido 7,12-dimetilbenzotraceno, através de análises da patologia clínica e histopatológica, bem como mecanismos citotóxicos e citogenéticos, indicando genotoxicidade, mutagenicidade, apoptose e necrose, em células neoplásicas e não neoplásicas.

Porém, o mecanismo de ação do fitol ainda não foi totalmente esclarecido (PRABHA, PARTHIK e CHANDRIKA, 2019). De acordo com Gavanji et al., (2015), compostos vegetais podem apresentar mais de um mecanismo de ação. Lee et al. (2016) sugerem que o fitol provoque a inativação de proteínas e enzimas gerando um dano a membrana celular pela indução do estresse oxidativo.

Em estudos *in vitro* o fitol em altas concentrações pode induzir apoptose por vários mecanismos, nos estudos *ex vivo* apontam que a sua ação relacionada na geração de espécies reativas de oxigênio, já nos estudos *in vivo* podem estar relacionados mecanismos de apoptose, a expressão da proteína Bcl2 ou mutações na proteína pró-apoptótica Bax. Entretanto, o referido fitoconstituente pode atuar causando necrose na célula e apresentar hepatotoxicidade. (ALENCAR, 2018).

5.4 Outras atividades farmacológicas

5.4.1 Antioxidante

O fitol também apresenta atividade antioxidante e nos últimos anos, o uso de antioxidantes naturais como estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer tem atraído a atenção da comunidade científica (SILVA et al., 2018). Tais antioxidantes combatem os efeitos degenerativos dos radicais livres e retardam o crescimento das células cancerígenas (RIBEIRO et al., 2018).

De acordo com Islam et al., (2017), o fitol atua como agente antioxidante em função da sua estrutura química, por apresentar um grupo hidroxila na sua cadeia tendo, assim, a capacidade de reduzir a produção de radicais livres. Substâncias com um ou mais grupos -OH ativos podem promover o aumento da permeabilidade da membrana celular em diversos microrganismos devido a sua alta hidrofobicidade, os diterpenos em altas concentrações

penetram na membrana criando poros causando a perda de componentes essenciais como organelas, induzindo a apoptose. Provavelmente, o fitol, ao reagir com um radical livre, doar átomos de hidrogênio para um elétron não emparelhado, o que proporciona conversão de radicais livres em espécies menos reativas (FACCHINI, 2018).

Os radicais livres retratam um processo fisiológico contínuo, decorrente das funções biológicas, incluindo metabolismo e inflamação. Lembrando que fatores como o tabagismo, quimioterapia e dieta, também estão associados com a produção desses radicais, como consequência, níveis elevados não neutralizados e intermediários ativos celulares são as principais causas do estresse oxidativo (RODRIGUES et al., 2019)

O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a geração e a eliminação de espécies oxidantes. Essa condição pode resultar em danos ao DNA, RNA e proteínas, levando ao acúmulo de alterações genéticas que podem favorecer a transformação maligna. Para combater os efeitos nocivos das espécies oxidantes, moléculas protetoras, conhecidas como defesas antioxidantes, são produzidas pelas células para manter a homeostase redox (SILVA et al., 2018).

Os antioxidantes protegem o organismo da ação oxidante dos radicais livres em excesso no corpo humano. São utilizados amplamente para proteger as células dos danos induzidos pelas espécies reativas de oxigênio (RIBEIRO et al., 2018).

Os antioxidantes protegem as células contra os efeitos nocivos produzidos pelos radicais livres e estão associados com a redução do risco de câncer e doenças cardiovasculares (GUIDOTI et.al., 2013).

5.4.2 Ansiolítica

Costa et al., (2014) realizaram em camundongos, modelos comportamentais de testes de campo aberto, labirinto mais elevado, rota-rod, claro-escuro, teste de placa perfurada e tempo de sono com pentobarbital. De início foi realizado um tratamento intraperitoneal agudo com fitol nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg. No teste de campo aberto, o fitol (nas três dosagens utilizadas) aumentou o número de cruzamentos e rearranjos, no entanto o número de aliciamento foi reduzido. Bem como o número de entradas e o tempo gasto no espaço claro foram aumentados, enquanto o número de enterramento de mármore foi reduzido. No teste de atividade motora, o fitol (75 mg/kg) prejudicou o desempenho da rota-rod de camundongos. No teste do tempo de sono com pentobarbital, o fitol (75 mg/kg) diminuiu para a latência do sono e o fitol (25, 50 e 75 mg/kg) aumentou o tempo de sono se comparado ao controle negativo

[$p < 0,05$]. Todos os efeitos foram revertidos pelo pré-tratamento com flumazenil e diazepam, sugerindo assim que o fitol apresenta mecanismo de ação por interação com o sistema gabaérgico, interagindo provavelmente com subtipos de receptores que mediam os efeitos dos benzodiazepínicos produzindo atividades sedativas e ansiolíticas.

5.4.3 Anticonvulsivante

Os resultados obtidos por Costa et al., (2012) provaram que o fitol (25, 50 e 75 mg/kg i.p.) aumentou a latência para a primeira crise epiléptica e diminuiu a porcentagem das mesmas. Ademais, o fitol também protegeu os animais contra o status epilepticus induzido pela pilocarpina e diminuiu a taxa de mortalidade. Os ratos tratados com pilocarpina ($n = 24$) apresentaram 100% de mortalidade durante a primeira hora de observação. Por outro lado, os animais pré-tratados com fitol, 30 minutos antes da pilocarpina (400 mg/kg) permaneceram vivos durante a primeira hora de observação. Contudo, 6 a 8 horas após a administração de pilocarpina, observou-se que 10 (41, 66%), 8 (33,33%) e 4 (16,66%) animais morreram. Sendo assim, observou-se que o fitol exibe atividade anticonvulsivante através da modulação de sistemas de neurotransmissores, mas são necessários outros estudos para confirmar essa atividade terapêutica.

5.4.4 Anti-inflamatória

As atividades anti-inflamatórias do fitol foram avaliadas com base no edema da pata de ratos, esse edema foi induzido por agentes inflamatórios de diferentes mecanismos, por exemplos, λ -carragenina, histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandina, mieloperoxidase, modelo peritonite e níveis de citocinas. Os resultados mostraram que o fitol (7,5, 25, 50 e 75 mg/kg) reduziu significativamente o edema de pata induzido por carragenina de maneira dose dependente. O fitol (75 mg/kg) inibiu o edema de pata induzido pela histamina, serotonina, bradicinina e prostaglandina, também inibiu o recrutamento de leucócitos e neutrófilos totais. Tais resultados são sugestivos para crer que o fitol atenua a resposta inflamatória devido a inibição da migração dos neutrófilos, causada parcialmente pela redução de níveis de IL- 1β e TNF- α e estresse oxidativo (SILVA et al., 2014).

5.4.5 Antiviral

Santoyo et al., (2010) realizaram um estudo para a obtenção de agentes antivirais e ao comparar o fitol com o extrato etanólico de *Chlorella* observou que o fitol apresentava valores de citotoxicidade superiores. Quando tratadas com 75 µg/mL de fitol, a infecção pelo vírus foi inibida cerca de 65-70%. A atividade do fitol na replicação intracelular do vírus também foi avaliada, mostrando um valor de IC50 de 42, µg/mL, tal valor indica que o fitol foi capaz de quase dobrar a ação antiviral na etapa de replicação intracelular (SANTOYO et al., 2010).

5.4.6 Imunoadjuvante

Chowdhury, Fitch e Ghosh (2013), realizam uma pesquisa com a finalidade de verificar a capacidade de imunomodulação do PHIS-01 (composto do fitol quimicamente modificado) e do PCI (cloreto fentânico) frente a inflamação causada por *Staphylococcus aureus*. Sendo assim, observaram que tanto o PHIS-01 quanto o PCI eram indutores mais fortes das citocinas protetoras IL-17 e IL-1β do que o alúmen, além disso excederam em muito o alúmen no aprimoramento do anti-S. No entanto, tanto o alúmen quanto os derivados de fitol (em especial o PCI) promoveram o recrutamento eficaz de células CD11b+. Além disso, o PHIS-01, alúmen e os PCI (em menor grau) foram capazes de regular de forma positiva a expressão dos principais genes interligados a inflamação que eram extremamente modificados pelo *Staphylococcus aureus*.

5.4.7 Alzheimer

Com a finalidade de desenvolver compostos bioativos com capacidade de atravessar a membrana hematoencefálica para o tratamento de Alzheimer Sathya et al., (2018), desenvolveram um estudo de síntese de nanopartículas de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) por evaporação de solventes através do método de caracterização físico-química de nanopartículas de fitol-PGLA por meio de varredura de emissões em campo. No estudo de liberação de drogas *in vitro* mostrou que o fitol foi liberado de forma sustentada. Além disso as nanopartículas foram capazes de interromper agregados amiloides, exibindo propriedades anticolinesterásicas e antioxidantes.

Porém, estudo toxicológico pré-clínico com fitol demonstrou que o mesmo produz uma discreta toxicidade aguda por via intraperitoneal, com isso esses dados contribuem para pesquisas com compostos de plantas medicinais que possuem potencial terapêutico, no entanto esses mecanismos de toxicidade e citotoxicidade ainda não são bem compreendidos (COSTA et al., 2012; ALENCAR, 2018).

O quadro um apresenta os artigos encontrados na literatura, os objetivos e os principais resultados frente a utilização do fitol conforme a terapêutica pesquisada.

Quadro 1 – Apresentação da síntese dos estudos sobre as atividades farmacológicas do fitol (2010 – 2019)

Referência	Título do estudo	Objetivo	Principais resultados
Pejin et al. (2014)	<i>In vitro</i> anti-quorum sensing activity of phytol	Avaliar a atividade anti <i>Pseudomonas aureginosa</i>	Inibição da produção de piocianina o que induz a não formação do flagelo em <i>P. aureginosa</i> semelhante ao tratamento padrão com estreptomicina e mais eficaz que ampicilina.
Roshni Roy Chowdhurya, Richard W. Fitchb, Swapan K. Ghosha (2013)	Efficacy of phytol-derived diterpenoid immunoadjuvants over alum in shaping the murine host's immune response to <i>Staphylococcus aureus</i>	Verificar o uso de derivados do fitol (Fitanol e Cloreto de Fitanyl) como imunoadjuvantes nas infecções por <i>S. aureus</i>	Ensaio <i>in vitro</i> evidenciaram uma maior produção de anticorpos anti <i>S. aureus</i> e promoção do recrutamento de células CD11b+ relacionados no processo de inflamação.
Itoh et al., (2018)	Phytol isolated from watermelon (<i>Citrullus lanatus</i>) sprouts induces cell death in human T-lymphoid cell line Jurkat cells via S-phase cell cycle arrest	Investigar o uso do fitol isolado, a partir de brotos de melancia, visando suprimir as células epiteliais A549 de adenocarcinoma humano em camundongos.	O fitol induziu a interrupção do ciclo celular da fase S através da expressão diminuída das ciclinas A e D.
De Alencar et al., (2019)	Phytol as an Anticarcinogenic and Antitumoral Agent: An <i>in vivo</i> Study in Swiss Mice with DMBA-Induced Breast Cancer	Avaliar a atividade antitumoral do fitol em modelo animal induzido a câncer de mama	O fitol induziu genotoxicidade e apoptose em células de câncer de mama. Além disso, apresentou efeitos moduladores no procarcinogênico com características positivas, uma vez que o fitol exibiu baixa toxicidade.

Continua...

Continuação...

Quadro 1 – Apresentação da síntese dos estudos sobre as atividades farmacológicas do fitol (2010 – 2019)

Referência	Título do estudo	Objetivo	Principais resultados
Santoyo et al., (2010)	Pressurized Liquid Extraction as an Alternative Process To Obtain Antiviral Agents from the Edible Microalga <i>Chlorella vulgaris</i>	Avaliar a atividade antiviral de extratos líquidos pressurizados de uma alga marinha frente o HSV-1.	Os extratos interferiram nas etapas iniciais da infecção viral, bloqueando a ligação ou adsorção viral. Após as análises dos extratos por cromatografia observaram a esta atividade antiviral das algas dá-se pela presença do fitol.
Costa et al., (2014)	Anxiolytic-like effects of phytol: Possible involvement of GABAergic transmission	Avaliar os efeitos ansiolíticos do fitol em modelos animais.	Doses agudas de fitol exerce efeito ansiolítico em camundongos por interação como sistema GABAérgico. Provavelmente o fitol interage com o receptor GABA-A, nos subtipos de receptores que mediam os efeitos dos benzodiazepínicos, para produzir atividades sedativas e ansiolíticas.
Eraky et al., (2016)	In Vitro Schistosomicidal Activity of Phytol and Tegumental Alterations Induced in Juvenile and Adult Stages of <i>Schistosoma haematobium</i>	Avaliar a atividade anti-esquistossomose <i>in vitro</i> contra <i>S. haematobium</i> em diferentes estágios evoluídos.	O fitol apresenta atividade dose-tempo-dependente diminuindo a motilidade dos parasitos. O fito, também induziu a descamação tegumentar e desintegração de espinhos.
Costa et al., (2012)	Anticonvulsant effect of phytol in a pilocarpine model in mice	Avaliar a atividade anticonvulsivante do fitol <i>in vivo</i> por convulsões induzidas por pilocarpina.	O fitol aumenta a latência da primeira crise diminuindo a taxa de mortalidade provavelmente por modulação de neurotransmissores. Animais pré-tratados com fitol diminuíram a mortalidade na primeira hora nas crises agudas sendo dose-dependente.

Continua...

Continuação...

Quadro 1 – Apresentação da síntese dos estudos sobre as atividades farmacológicas do fitol (2010 – 2019)

Referência	Título do estudo	Objetivo	Principais resultados
Pejin et al., (2014)	Further <i>in vitro</i> evaluation of antiradical and antimicrobial activities of phytol	Avaliar a atividade antioxidante e antimicrobiana do fitol.	De acordo com o estudo, o fitol apresenta uma grande atividade antioxidante sendo promissor para o desenvolvimento de formas farmacêuticas para o tratamento de doenças cardíacas. Em relação a atividade antimicrobiana o fitol foi eficaz contra bactérias e fungos apresentando uma melhor eficácia quando comparado com estreptomicina e ampicilina para bactérias e mais eficaz que o que o cetoconazol para o tratamento de infecções por fungos.
Silva et al., (2014)	Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress	Avaliar a ação anti-inflamatória do fitol <i>in vivo</i> .	O fitol, reduz significativamente o edema de pata de maneira dose-dependente inibindo o recrutamento de leucócitos e neutrófilos totais causada em partes pela redução dos níveis de IL-1 β e TNF- α e estresse oxidativo.
Thakor et al., (2016)	Extraction and purification of phytol from <i>Abutilon indicum</i> : cytotoxic and apoptotic activity	Avaliar a capacidade indutora de apoptose do extrato foliar de <i>A. indicum</i> .	O extrato hidrometanólico mostra citotoxicidade em culturas de células <i>Schizosaccharomyces pombe</i> . Ao analisar o extrato pelos métodos de HPTLC e GC-HRMS para quantificação e identificação do composto ativo observou que o fitol era responsável pela por induzir apoptose.
Eraky et al., (2016)	Schistosomicidal Activity of Phytol and Tegumental Alterations Induced in Juvenile and Adult Stages of <i>Schistosoma haematobium</i>	Buscar novos compostos com atividade antiesquistossomáticos de fonte natura com interesse específico no fitol por possuir toxicidade caracterizada, estruturalmente simples, de fácil aquisição e econômico	O fitol, <i>in vitro</i> , provocou um dano garve no tegumento, redução significativa na produção de ovos de <i>Schistosoma mansoni</i> . Nos testes <i>in vivo</i> , o fitol, promoveu uma redução da carga parasitária, alterações no tegumento e redução na produção de ovos.

Continuação...

Quadro 1 – Apresentação da síntese dos estudos sobre as atividades farmacológicas do fitol (2010 – 2019)

Referência	Título do estudo	Objetivo	Principais resultados
Kim et al., (2015)	Activation of Caspase-9/3 and Inhibition of Epithelial Mesenchymal Transition are Critically Involved in Antitumor Effect of Phytol in Hepatocellular Carcinoma Cells	Avaliar a capacidade antitumoral do fitol em carcinomas hepatocelulares em linhagens de células Huh7 e HepG2 por apoptose.	O fitol exerce atividade antitumoral por indução de apoptose através da ativação de Caspase-9/3 reduzindo significativamente a viabilidade das linhagens de células estudadas e atenuando a expressão de genes de sobrevivência. O fitol se apresenta como um forte candidato no tratamento do câncer de fígado.
Wonjong Lee, Eun-Rhan Woo & Dong Gun Lee (2016)	Phytol has antibacterial property by inducing oxidative stress response in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirmar a atividade antibacteriana e o mecanismo de ação do fitol pela morte celular oxidativa em <i>P. aeruginosa</i>	Foi observado que o fitol promoveu o aumento de espécies reativas de oxigênio o que causou um desequilíbrio intracelular, além de danos graves ao DNA mediado por estresse oxidativo exercendo, assim, atividade antimicrobiana para <i>P. aeruginosa</i> .
Bero et al., (2013)	Antitrypanosomal compounds from the essential oil and extracts of <i>Keetia leucantha</i> leaves with inhibitor activity on <i>Trypanosoma brucei</i> glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Avaliar a capacidade antitripanossômica dos extratos de <i>Keetia leucantha</i> .	Foi observado uma atividade inibitória de enzimas essenciais do <i>T. brucei</i> pelo fitol.
Sathya et al., (2018)	Phytol-loaded PLGA nanoparticle as a modulator of Alzheimer's toxic Ab peptide aggregation and fibrillation associated with impaired neuronal cell function	Produzir uma nanopartícula de poli (ácido láctico-co-glicólico) carregadas com fitol com a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica como uma nova alternativa para doença de Alzheimer.	O estudo <i>in vitro</i> mostrou que as nanopartículas carregadas com fitol apresentaram atividade anticolinesterase e antioxidante além de não apresentarem toxicidade para às células.

Continua...

Conclusão

Quadro 1 – Apresentação da síntese dos estudos sobre as atividades farmacológicas do fitol (2010 – 2019)

Referência	Título do estudo	Objetivo	Principais resultados
Moraes et al., (2014)	Phytol, a Diterpene Alcohol from Chlorophyll, as a Drug against Neglected Tropical Disease Schistosomiasis Mansoni	Buscar novos compostos com atividade antiesquistossomáticos de fonte natural com interesse específico no fitol por possuir toxicidade caracterizada, estruturalmente simples, de fácil aquisição e econômico	O fitol, <i>in vitro</i> , provocou um dano grave no tegumento, redução significativa na produção de ovos de <i>Schistosoma mansoni</i> . Nos testes <i>in vivo</i> , o fitol, promoveu uma redução da carga parasitária, alterações no tegumento e redução na produção de ovos.

Fonte: dados da pesquisa, 2020

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, o estudo realizado nos principais bancos de dados eletrônicos, foi observado, que o tanto fitol quanto o seu principal metabólito, o ácido fitânico, apresentam uma variedade de atividades biológicas, destacando-se, a atividade antioxidante que lhe confere diversas propriedades farmacológicas.

Acredita-se que o fitol pode estar relacionado a atividade antiparasitária, antibacteriana, antitumoral, antioxidante, antiviral, ansiolítica, anticonvulsivante, anti-inflamatória, imunoadjuvante e ainda no tratamento de Alzheimer.

Porém, ainda são necessários novos estudos *in vivo*, tanto pré-clínicos quanto clínicos, para avaliar estas atividades para que no futuro o fitol seja inserido como um novo agente terapêutico, destacando-se, nos tratamentos oncológicos.

REFERÊNCIAS

- AHMED, B. E. et al. Human anticancers and antidiabetic activities of the *cyanobacterium Fischerella sp.* BS1-EG isolated from River Nile, Egypt. **Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.**, 7 (1), pp. 3473-3485. 2018.
- ALENCAR, M. V. O. B. **Bioprospecção farmacológica do fitol como agente antitumoral.** Tese (Doutorado em Biotecnologia) Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Universidade Federal do Piauí. Teresina, p. 224. 2018.
- ATSHAVES, B. P. et al. Sexually dimorphic metabolism of branched-chain lipids in C57BL/6J mice. **Journal of Lipid Research**, v. 45, p. 812-830, 2004.
- BERO, J. et al. Antitrypanosomal compounds from the essential oil and extracts of *Keetia leucantha* leaves with inhibitor activity on Trypanosoma brucei glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. **Phytomedicine**, v. 20, n. 3-4, p. 270-274, 2013.
- BOLZANI, V. S. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. **Ciência e Cultura**, v. 68, n. 1, p. 04-05, 2016.
- BYJU, K. et al. Chemical characterization of the lipophilic extract of *Hydrilla verticillata*: a widely spread aquatic weed. **J. Plant Biochem. Biotechnol.** 22 (3) (2013), pp. 304-311.
- CASANOVA, L. M.; COSTA, S. S. Interações sinérgicas em produtos naturais: potencial terapêutico e desafios. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 575-595, 2017.
- CHOI, Y.H. et al. Effects of phytol on the mutagenicity of UV and EMS in *Salmonella* and *Drosophila* mutation assaying systems. **Environment Mutagenesis and Carcinogenesis**, v. 13, p. 92-100, 1993.
- CHOWDHURY, R. R.; FITCH, R. W.; GHOSH, S. K. Efficacy of phytol-derived diterpenoid immunoadjuvants over alum in shaping the murine host's immune response to *Staphylococcus aureus*. **Vaccine**, v. 31, n. 8, p. 1178-1186, 2013.
- COSTA, J. P. et al. Anxiolytic-like effects of phytol: Possible involvement of GABAergic transmission. **Brain. Res.**, n. 1547, p. 34-42, 2014.
- COSTA, J. P. et al. Avaliação da toxicidade aguda e das alterações histopatológicas em camundongos tratados com fitol. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 33, n. 3, 2012.
- DAINES, A. et al. The synthesis of naturally occurring Vitamin K and Vitamin K analogues. **Current Organic Chemistry**, v. 7, p. 1625 – 1634, 2003.
- DE ALENCAR, M. V. O. B. et al. Phytol as an anticarcinogenic and antitumoral agent: An in vivo study in swiss mice with DMBA-Induced breast cancer. **IUBMB life**, v. 71, n. 2, p. 200-212, 2019.

- ELMAZAR, M. M.; EL-ABHAR, H. S.; SCHAALAN, M. F.; FARAG, N. A. Phytol/phytanic acid and insulin resistance: potential role of phytanic acid proven by docking simulation and modulation of biochemical alterations. **PLoS ONE**. **8**:e45638. 2013.
- ERAKY, M. A. et al. In vitro schistosomicidal activity of phytol and tegumental alterations induced in juvenile and adult stages of *Schistosoma haematobium*. **The Korean journal of parasitology**, v. 54, n. 4, p. 477, 2016.
- FACCHINI, G. et al. Toxic effects of phytol and retinol on human glioblastoma cells are associated with modulation of cholesterol and fatty acid biosynthetic pathways. **Journal of neuro-oncology**, v. 136, n. 3, p. 435-443, 2018.
- FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.
- GAVANJI, S. et al. Antiviral activity of some plant oils against *herpes simplex* virus type 1 in Vero cell culture. **Journal of Acute Medicine**. 2015.
- GUIDOTI, D. G. G.; GUIDOTI, D. T.; BERTI, A. P. Potencial mutagênico do extrato aquoso de *Allium cepa* L. em células hematopoiéticas de ratos Wistar. **R. bras. Bioci.** Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 42-45, jan./mar. 2014. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/2546/1233>.
- ISLAM, M. T. et al. Evaluation of toxic, cytotoxic and genotoxic effects of phytol and its nanoemulsion. **Chemosphere**, v. 177, p. 93 – 101, 2017.
- ITOH, T. et al. Phytol isolated from watermelon (*Citrullus lanatus*) sprouts induces cell death in human T-lymphoid cell line Jurkat cells via S-phase cell cycle arrest. **Food and Chemical Toxicology**, v. 115, p. 425-435, 2018.
- KIM, C. et al. Activation of caspase-9/3 and inhibition of epithelial mesenchymal transition are critically involved in antitumor effect of phytol in hepatocellular carcinoma cells. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 7, p. 1026-1031, 2015.
- KUMAR, D.; CAWLEY, J. J.; IRIZARRY-ALVARADO, J. M.; ALVAREZ, A.; ALVAREZ, S. Case of *Staphylococcus schleiferi* subspecies coagulans endocarditis and metastatic infection in an immune compromised host. **Transpl Infect Dis**. 9:336–338. 2007.
- LEE, W.; WOO, E.; LEE, D. G. Phytol has antibacterial property by inducing oxidative stress response in *Pseudomonas aeruginosa*. **Free radical research**, v. 50, n. 12, p. 1309-1318, 2016.
- MCGINTY, D.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Review Fragrance material review on phytol. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 59-63, 2010.
- MCNEIL, M.J.; PORTER, R.B.; WILLIAMS, L.A. Chemical composition and biological activity of the essential oil from Jamaican *Cleome serrata*. **Nat. Prod. Commun.** (2012) 7 1231–1232. 2012.
- MITCHELL RS, KUMAR V, ROBBINS SL, ABBAS AK, FAUSTO N. Robbins basic pathology. **Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier**. 2007.

- NEWMAN, D. J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of natural products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.
- OLOFSSON, P.; HULTQVIST, M.; HOLMDAHL, R. Phytol as a cholesterol lowering agent. **United States Patent Application Publication**, appl. no. 12/921,169. 2011.
- PASSOS, J. L. et al. Chemical characterization of volatile compounds of *Lantana camara* L. and *L. radula* Sw. and their antifungal activity. **Molecules**. 17 11447–11455. 2012.
- PEJIN, B. et al. Further in vitro evaluation of antiradical and antimicrobial activities of Phytol. **Natural Product Research**, Vol. 28, No. 6, 372–376, 2014.
- PRABHA, S. P; KARTHIK, C; CHANDRIKA S. H. Phytol – A biosurfactant from the aquatic weed *Hydrilla verticillate*. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology** Vol. 17, p, 736-742 January 2019.
- RIBEIRO, F. S. et al. a Relação da Ingestão de Antioxidantes com o Câncer de Mama. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab40, 2018.
- RODRIGUES, F. P. Papanicolau e sua relação entre universitárias como método de prevenção para o câncer do colo do útero. **Revista Científica UMC**, v. 4, n. 3, 2019.
- RONTANI, J. F; VOLKMAN, J. K. Phytol degradation products as biogeochemical tracers in aquatic environments. **Org. Geochem**. 34(1):1-35. 2003.
- SAIKIA, D. et al. Antitubercular potential of some semisynthetic analogues of phytol. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 508-512, 2010.
- SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995-1006, 2016.
- SANTOS, C. C. M. P. **Atividade antinociceptiva e antioxidante do fitol em modelos in vivo e in vitro**. Tese (Pós graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Farmacologia) Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB. 2011.
- SANTOYO, S. et al. Pressurized liquid extraction as an alternative process to obtain antiviral agents from the edible microalga *Chlorella vulgaris*. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 15, p. 8522-8527, 2010.
- SATHYA, S. et al. Phytol-loaded PLGA nanoparticle as a modulator of Alzheimer's toxic Ab peptide aggregation and fibrillation associated with impaired neuronal cell function. **Artif Cells Nanomed Biotechnol**. 46 (8): 1719-1730, 2018.
- SCHLUTER, A. et al. Phytanic acid, a novel activator of uncoupling protein-1 gene transcription and brown adipocyte differentiation. **Biochemical Journal**, v. 362, p. 61-69, 2002.
- SILVA, G.; NUNES, R.; MORALE, M. et al. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment. São Paulo. **Clinics**, v. 73, n. 1, 2018.

SILVA, R. O. et al. Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 28, p. 455 – 464, 2013.

SILVA, R. O. et al. Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 28, n. 4, p. 455-464, 2014.

STREIT, N. M. et al. The chlorophylls. **Ciência Rural**, v. 35, n. 3, p. 748-755, 2005.

THAKOR, P. et al. Extraction and purification of phytol from *Abutilon indicum*: cytotoxic and apoptotic activity. **RSC advances**, v. 6, n. 54, p. 48336-48345, 2016.

VAN DEN BRINK, D. M; WANDERS, R. J. A. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 63, n. 15, p. 1752-1765, 2006.

VEGA, D. S. M. **Caracterização de fitol e verificação de uma segunda via de biossíntese de filoquinona e tocoferol nos estágios intraeritrocíticos de *Plasmodium falciparum*.** Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, 2013.

WANDERS, R. J.; JANSEN, G. A.; LLOYD, M. D. Phytanic acid alpha-oxidation, new insights into an old problem: a review. **Biochim Biophys Acta**. 1631 (2): 119-35, 2003.

WIERZBIKI A. S. et al. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. **J. Neurochem**. 80(5):727-35, 2002