



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

**THAYS MILENA SILVA LOPES**

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANELA-DE-VELHO  
(*Miconia albicans*): REVISÃO DA LITERATURA**

CUITÉ – PB

2022

**THAYS MILENA SILVA LOPES**

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANELA-DE-VELHO  
(*Miconia albicans*): REVISÃO DA LITERATURA**

Projeto de TCC 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 da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2022

L864p Lopes, Thays Milena Silva.

Potencial terapêutico da canela-de-velho (*Miconia albicans*): revisão da literatura. / Thays Milena Silva Lopes. - Cuité, 2022.  
70 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Profa. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza".  
Referências.

1. Plantas medicinais. 2. *Miconia albicans*. 3. Fitoterapia. 4. Etnofarmacologia. I. Souza, Júlia Beatriz Pereira de. II. Título.

CDU 633.88(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES  
Rua Aprígio Veloso, 882, - Bairro Universitário, Campina Grande/PB, CEP 58429-900  
Telefone: (83) 3372-1900  
Site: <http://ces.ufcg.edu.br>

## REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

THAYS MILENA SILVA LOPES

### POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANELA-DE-VELHO (*Miconia albicans*): REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 07/03/2022.

#### BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Júlia Beatriz Pereira de Souza

Orientador(a)

Me. Ana Laura de Cabral Sobreira

Avaliador(a)

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 08/03/2022, às 14:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **WELLINGTON SABINO ADRIANO, PROFESSOR 3 GRAU**, em 08/03/2022, às 15:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Laura de Cabral Sobreira, Usuário Externo**, em 08/03/2022, às 15:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **2158260** e o código CRC **F34C16BB**.

*Dedico aos meus pais, minha filha, familiares e amigos.*

*“Se não estivermos dispostos a pagar um preço por nossos valores, se não estivermos dispostos a fazer alguns sacrifícios para realizá-los, então deveríamos nos perguntar se realmente acreditamos neles.”*

(Barack Obama)

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus, por sempre estar presente em minha vida, me dando força e sabedoria, para continuar em busca da conclusão dos meus objetivos, mesmo com altos e baixos, sempre firme e forte.

Agradeço aos meus pais Genise Dantas da Silva Rocha e Sebastião de Souza Rocha, e aos meus avós Nadilza Dantas da Silva e Manuel Pereira da Silva, pelo suporte, carinho, amor, conselhos, incentivo e ajuda financeira, para a conclusão dos meus estudos.

Agradeço a minha filha, por me passar leveza e felicidade, em meio aos momentos de tensão.

Agradeço a todos os profissionais professores que tive o prazer de conhecer ao longo da graduação, por transmitir os conhecimentos e a experiência, em especial a minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza, que se mostrou sempre muito atenciosa, paciente e compreensiva no decorrer do desenvolvimento deste trabalho. Gratidão também pela confiança e a disponibilidade para ser minha orientadora. Os professores Dr<sup>a</sup>. Denise Domingos da Silva, Dr. Fernando de Sousa Oliveira, foram orientadores do programa Monitoria, que me trouxe mais aprendizado e responsabilidade.

Agradeço aos meus amigos e colegas de curso, pelo companheirismo, e os momentos felizes vividos nesses últimos 5 anos. Dividimos nossos medos, sonhos, cansaço, conquistas e alegrias.

Por fim, agradeço ao professor Dr. Wellington Sabino Adriano e a MSc. Ana Laura de Cabral Sobreira, por terem aceitado o convite para fazer parte da banca avaliadora, auxiliando neste trabalho.

## RESUMO

A *Miconia albicans* é uma das espécies mais importantes da família Melastomataceae, conhecida como “maria-branca”, “lacre-branco”, “folha-branca” e “canela-de-velho”. Segundo relatos da literatura, sua indicação de uso popular é para o tratamento de reumatismo, artrose, artrite, vitiligo, infecções geniturinárias, regulação do ritmo cardíaco, antiofídico, prevenção de infartos, alívio de sintomas febris, e para problemas gástricos. Diante dessa diversidade terapêutica relatada, o presente estudo teve como finalidade realizar uma revisão da literatura sobre a planta *Miconia albicans* e seu potencial terapêutico. O estudo teve como base a revisão do tipo integrativa sem limitação de tempo nas bases de dados científicos *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Acadêmico* e na *BVS*. Dos 113 artigos recuperados nas bases de dados, 31 foram selecionados para compor os resultados, em que foram identificados os compostos fenólicos e os terpenos como as classes de metabólitos secundários, mais prevalentes. Se evidenciou condições relacionadas a dores articulares como artrite, artrose e dor na coluna/costas, como os problemas mais relacionados ao seu uso. As atividades anti-inflamatória e antimicrobiana foram as mais frequentes entre os estudos, mas também foram obtidos resultados positivos para as atividades antioxidante, ansiolítica, anticonvulsivante, analgésica, antidiabética e propriedades antiofídicas. Além de toxicidade sobre *Artemia salina*, células THP-1 e contra linhagem celular de fibroblastos de pulmão. Foram atribuídos também possíveis mecanismos de ação, o antioxidante ligado ao sequestro de radicais livres, anti-inflamatório a inibição de enzimas da cascata do ácido araquidônico, bloqueio do aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, diminuição dos níveis de adipocitocinas e dos receptores solúveis do TNF- $\alpha$ , antidiabético inibição da proteína tirosina fosfatase 1B e ansiolítico relação com os receptores gabaérgicos. À vista disso, a literatura aponta para a necessidade de mais estudos, para uma confirmação confiável, em que se possa garantir um uso seguro da planta e a abertura de um leque de novas opções de terapias medicamentosas para a população, já que seus resultados são promissores e contribuem para a descoberta de novos medicamentos.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais. Fitoterapia. Etnofarmacologia. *Miconia albicans*.



## ABSTRACT

*Miconia albicans* is one of the most important species of the Melastomataceae family, known as “maria-branca”, “lacre-branco”, “folha-branca” and “canela-de-velho”. According to reports in the literature, its popular use indication is for the treatment of rheumatism, arthrosis, arthritis, vitiligo, genitourinary infections, regulation of heart rhythm, antiophidic, prevention of heart attacks, relief of febrile symptoms, and for gastric problems. Given this reported therapeutic diversity, the present study aims to review the literature on the *Miconia albicans* plant and its therapeutic potential. The study was based on an integrative review without time limitation in the scientific databases *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar* and the *BVS*. Of the 113 articles retrieved from the databases, 31 were selected to compose the results, in which phenolic compounds and terpenes were identified as the most prevalent classes of secondary metabolites. Conditions related to joint pain such as arthritis, osteoarthritis and pain in the spine/back were evidenced, as the problems most related to its use. Anti-inflammatory and antimicrobial activities were the most frequent among the studies, but positive results were also obtained for antioxidant, anxiolytic, anticonvulsant, analgesic, antidiabetic and antiophidic properties. In addition to toxicity against *Artemia salina*, THP-1 cells and against lung fibroblast cell lineage. Possible mechanisms of action were also attributed, the antioxidant linked to the scavenging of free radicals, anti-inflammatory inhibition of arachidonic acid cascade enzymes, blocking the increase in inflammatory cytokine levels, decreased levels of adipocytokines and soluble TNF receptors  $\alpha$ , antidiabetic inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B and anxiolytic relationship with GABAergic receptors. In view of this, the literature points to the need for more studies, for a reliable confirmation, in which a safe use of the plant can be guaranteed and the opening of a range of new drug therapy options for the population, since its results are promising and contribute to the discovery of new drugs.

**Key words:** Medicinal plants. Phytotherapy. Ethnopharmacology. *Miconia albicans*.

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABTS - 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico

ACF - Adjuvante Completo de Freund

ALT - Alanina Transaminase

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APPH - 2,2'-azobis-(2-amidinopropano)

AST - Aspartato Transaminase

ATCC - *American Type Culture Collection*

BA - Bahia

BHI - *Brain Heart Infusion*

BVS - *Biblioteca Virtual em Saúde*

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CE - Ceará

CGAR - Cromatografia a Gás de Alta Resolução

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CL50 - Concentração Letal para 50% da população teste

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CLAE-EM - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massa

CLAE-EMAR-EFS-RMN - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Espectrometria de Massa de Alta Resolução-Extração de Fase Sólida-espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

CLAE-TdV-EM - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massa de Tempo de Voo de quadrupolo de ultra-alto desempenho

CL-IES-EM - Cromatografia Líquida-Ionização por Eletrospray-Espectrometria de Massa *In tandem*

CLSI/NCCLS - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CLV - Cromatografia Líquida à Vácuo

DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

FRAP - *Ferric Reducing Antioxidant Power*

GABA - ácido  $\gamma$ -aminobutírico

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 $\beta$

IL-6 - Interleucina 6

MG - Minas Gerais

MT - Mato Grosso

NCTC - *National Collection of Type Cultures*

OA - Ácido Oleanólico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PE - Pernambuco

PIC - Prática Integrativa e Complementar

PM - Planta medicinal

PN - Produto Natural

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

PR - Paraná

PRO-IL-1B - Proteína Precursora IL-1 $\beta$

PTP1B - Proteína Tirosina Fosfatase

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RO - Rondônia

RS - Rio Grande do Sul

TBARS - *Thiobarbituric acid reactive substances*

TNFR - Receptor Solúvel do Fator de Necrose Tumoral

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

UA - Ácido Ursólico

$\mu$ L - Microlitro

% - Porcentagem

< - Menor

> - Maior

$\pm$  - Mais ou Menos

$\geq$  - Maior ou Igual

$\mu$ g - Micrograma

g - Grama

kg - Quilograma

L - Litro

m/v – Massa/Volume

mg - Miligrama

mL - Mililitro

mm - Milímetro

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas para obtenção de medicamentos fitoterápicos .....	23
Figura 2 - <i>Miconia albicans</i> : A- Aspecto geral. B Detalhe do ramo caulinar esfoliativo. C - Detalhe face adaxial. D - Detalhe da face abaxial e pecíolo. E- Inflorescência terminal. F- Frutos verde-jade a violeta (Detalhes da planta) .....	25
Figura 3 - <i>Miconia albicans</i> : Exsicata .....	26
Figura 4 - Processo para inclusão de artigos .....	29
Figura 5 - Metabólitos secundários mais prevalentes em <i>Miconia albicans</i> .....	34
Figura 6 - Estrutura fundamental dos flavonoides .....	35
Figura 7- Estrutura da quercetina .....	35
Figura 8 - Resultados relacionados ao uso terapêutico da planta relatados de acordo com os artigos .....	38
Figura 9 - Resultados das atividades farmacológicas mais prevalentes de acordo com os artigos	43
Figura 10 - Gráfico retirado do artigo nº 13: Efeitos do ácido ursólico (UA), ácido oleanoico (OA) e a mistura de UA + OA (40 mg/kg) em ratos .....	44

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1 - Composição fitoquímica da <i>Miconia albicans</i> .....</b>	<b>31</b>
<b>Quadro 2 - Uso terapêutico popular da <i>Miconia albicans</i> .....</b>	<b>37</b>
<b>Quadro 3 - Atividades farmacológicas da <i>Miconia albicans</i> .....</b>	<b>40</b>
<b>Quadro 4 - Avaliação de toxicidade da <i>Miconia albicans</i> .....</b>	<b>51</b>
<b>Quadro 5 - Produtos à base de <i>M. albicans</i> comercializados na internet .....</b>	<b>55</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>16</b>
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Produtos naturais .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Plantas medicinais .....</b>	<b>18</b>
<b>3.3 Fitoterapia .....</b>	<b>21</b>
<b>3.4 Toxicidade potencial de plantas .....</b>	<b>23</b>
<b>3.5 Canela-de-Velho .....</b>	<b>24</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Delineamento do estudo .....</b>	<b>27</b>
4.1.1 Estratégia de busca .....	27
4.1.2 Etapas para chegar na extração dos dados.....	28
4.1.3 Critérios de inclusão e exclusão .....	28
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>5.1 Composição fitoquímica.....</b>	<b>29</b>
<b>5.2 Uso terapêutico popular .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3 Atividades farmacológicas .....</b>	<b>39</b>
<b>5.3.1 Atividade anti-inflamatória .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3.2 Atividade antimicrobiana .....</b>	<b>46</b>
<b>5.3.3 Possíveis mecanismos de ação.....</b>	<b>48</b>
5.3.3.1 Antioxidante .....	48
5.3.3.2 Anti-inflamatório .....	49
5.3.3.3 Antidiabético .....	50
5.3.3.4 Ansiolítico .....	50
<b>5.4 Avaliação toxicológica .....</b>	<b>50</b>
<b>5.5 Disponibilidade e registro da planta .....</b>	<b>53</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Com um uso que já vem sendo feito há muitos anos, as plantas medicinais continuam sendo fonte para a descoberta de novas substâncias ativas, e para a criação de novas moléculas de interesse farmacêutico. Isso se deve a etnofarmacologia, a qual, possibilita estudos para comprovação de atividades terapêuticas, a partir do uso tradicional e do conhecimento popular, para o desenvolvimento de novos recursos terapêuticos (LEITÃO *et al.*, 2014; BOLSON *et al.*, 2015).

O termo fitoterapia, derivado dos termos gregos *therapeia* e *phyton*, os quais unidos significam terapia por plantas, designa o uso de plantas medicinais no tratamento de enfermidades e se fundamenta no conhecimento tradicional (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO, 2021). Diversas partes das plantas podem ser usadas, na forma de chás, infusões, compressas, maceração e lambedores (BALBINOT; VELASQUEZ; DÜSMAN, 2013). Para garantir que se conheça a efetividade e os riscos do uso da planta, foi desenvolvido outro meio para um uso mais seguro das plantas medicinais, o medicamento fitoterápico, em que a matéria prima vegetal passa por processamento industrial controlado e segue/obedece a uma legislação específica (GADELHA *et al.*, 2013).

Com distintos biomas, o Brasil é considerado o país com uma das maiores biodiversidades do planeta. No cerrado são comumente encontradas as plantas do gênero *Miconia*, pertencentes à família Melastomataceae, caracterizadas por arbustos, ervas e árvores. A literatura indica que foram encontrados na família a presença de metabólitos secundários como glicosídeos cianogênicos, taninos hidrolisáveis e flavonoides, em menor quantidade alquilbenzenos e terpenos, bem como, flavonoides do tipo flavona e flavonóis glicolisados e a antocianina, isolados de frutos, flores e folhas, apresentam atividade antibacteriana e antioxidante. Além disso as atividades antimicrobiana, antitumoral, analgésica e antimaláricas são relatadas em extratos do gênero (SERPELONI *et al.*, 2011; GONZÁLEZ, 2016).

Uma das espécies mais importantes da família Melastomataceae, a *Miconia albicans* é popularmente conhecida como “maria-branca”, “lacre-branco”, “folha-branca” e “canela-de-velho”. Segundo relatos da literatura, sua indicação de uso popular é para o tratamento de reumatismo, artrose, artrite, vitiligo, infecções geniturinárias, regulação do ritmo cardíaco, antifébril, prevenção de infartos, alívio de sintomas febris, e para problemas gástricos (TOMÉ *et al.*, 2019; CORRÊA, *et al.*, 2021). De acordo com o estudo fitoquímico de TOMÉ *et al.* (2019) foram encontrados cumarinas, triterpenos, taninos, heterosídeos flavonoides e saponínicos e desoxiaçúcares como os heterosídeos digitálicos na espécie.



Os riscos relacionados de plantas medicinais se devem a falta de informações e uso indevido. Assim, a comprovação técnico-científica sobre o potencial terapêutico e toxicológico é requisito indispensável para desenvolver o uso racional das plantas medicinais (VERRI; MOURA; DE MOURA, 2017).

Neste contexto, esta pesquisa se propõe a investigar o potencial terapêutico de *M. albicans*, através de uma revisão da literatura.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão da literatura sobre a planta *Miconia albicans* e seu potencial terapêutico.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Realizar levantamento sobre o uso terapêutico da *Miconia albicans*,
- descrever sua composição fitoquímica,
- fundamentar efeitos farmacológicos e seus respectivos mecanismos de ação,
- analisar aspectos toxicológicos, e
- verificar a disponibilidade e o registro da planta.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Produtos naturais

Segundo Chin, Vicente e Lourenço (2019), um produto natural (PN) é uma substância ou composto químico, tendo como fontes de origem, fungos, plantas e microrganismos, que habitualmente apresenta atividade biológica ou farmacológica. Enquanto que de acordo com Parthasarathy, Mantravadi e Kalesh (2020), os PNs são definidos como produtos do metabolismo primário ou secundário, sendo qualquer molécula pequena com existência na natureza, que se desenvolveu obtendo a capacidade de causar efeitos sobre um organismo vivo, tecido ou célula, tendo como principal meio de transporte nas células, os transportadores transmembrana.

Empregados na indústria farmacêutica, alimentícia, cosmética e na medicina veterinária, os PNs estão cada vez, com mais estabilidade e difundidos na vida humana. São verdadeiras preciosidades, que ganham destaque em relação a outras matérias primas, dentro do ciclo da economia, pelo fato de se ter a possibilidade de serem retirados de fontes renováveis. Ademais, simultaneamente a esses pontos positivos, provém características químicas como a quiralidade, atividade óptica, estereoquímica e a regioseletividade, entre outras informações, nas áreas da ciência, indústria e desenvolvimento, o que impulsiona ainda mais os pesquisadores a criar ferramentas com eficácia, próximas da naturalidade, para controlar os mecanismos de biorregulação (DRASAR; KHRIPACH, 2019; EKIERT; SZOPA, 2020).

Em relação aos compostos sintéticos e combinatórios, a estrutura química dos PNs é bem diversificada. Quando se fala em comparação com os compostos combinatórios, os PNs apresentam um maior número de doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio solvatados, possuem também mais anéis fundidos em ponte ou espiral e em comparação aos compostos sintéticos, apresentam um peso molecular mais alto, incorporam mais átomos de oxigênio e menos átomos de nitrogênio, halogênios e enxofre. Por serem capazes de interagir com diversas proteínas ou outros alvos biológicos, são considerados como estruturas privilegiadas (HIEBL *et al.*, 2018).

Para a formulação de novos medicamentos e agentes terapêuticos, são tidos como a principal forma de originá-los, uma prova disso, é que na nona edição da farmacopeia internacional, de 371 substâncias farmacêuticas inclusas, mais de 80 são de derivados de PNs ou PNs (ZHANG *et al.*, 2020). De acordo com Newman e Cragg (2016) do ano de 1981 a 2014, de 70% de novos medicamentos aprovados, 1562 são de origem natural. Para se fazer a descoberta dos medicamentos é necessário o isolamento do composto ativo, e a partir disto a

elucidação estrutural. De modo a facilitar, a identificação estrutural dos PNs, na década de 1940, Robert Burns Woodward, elaborou meios físicos para isso e foi o pioneiro da síntese completa de PNs.

Com o intuito de diminuir os efeitos negativos na saúde humana e no meio ambiente, a indústria de cosméticos e cosmeceúticos, tem se adaptado ao uso de ingredientes menos tóxicos, através do movimento da ciência verde. Composto-se de oleatos, sementes, ervas, frutos e flores, em que se tem a promessa de antioxidantes e polifenóis, que agem promovendo uma reparação da pele, lentificando o envelhecimento e auxiliando na produção de colágeno. Os PNs têm uma melhor absorção na pele e são hipoalergênicos, enquanto os não naturais podem causar dermatite de contato alérgica, fototoxicidade, e dermatite irritante (BEZERRA *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2021).

Na indústria alimentícia se tem por exemplo os corantes, as embalagens sustentáveis e antioxidantes, que são empregados derivados de PNs. Cores mais vibrantes, avermelhado, alaranjado, são adicionadas através de pigmentos carotenoides nos alimentos, como na ração de galinha, fazendo com que as gemas fiquem com uma coloração melhor, ou até mesmo à ração de peixes dando cor a musculatura. Microrganismos, vegetais, algas e leveduras são vistos em estudos como úteis para suplementação pigmentante. Em relação as embalagens, a indústria têm se interessado pelas que se degradam mais rapidamente na natureza e que podem apresentar material comestível. E os antioxidantes naturais são uma alternativa para os sintéticos, que são questionados pela sua capacidade de causar alguma toxicidade e também quanto à sua inocuidade (DEL RÉ; JORGE, 2012; MONTES; NETA; CRUZ, 2013; FERREIRA; ZAMITH; ABRANTES, 2014).

Por meio dos nutrientes, água e luz, as plantas produzem os metabolitos primários e secundários, fazendo-as serem classificadas como medicinal, caso os metabolitos tenham propriedades terapêuticas, consequentemente contribuindo para a produção dos medicamentos fitoterápicos (SANTOS, 2013).

### **3.2 Plantas medicinais**

Com nomes, doses e indicações do uso de plantas medicinais (PM) para o tratamento de doenças, o primeiro texto Chinês com registros sobre a utilização dessas plantas data de 500 a.C., sendo que há alguns registros históricos a contar de 4000 a.C. Outras descrições foram encontradas no Papiro de Ébers, descoberto e publicado por George Ebers, o manuscrito egípcio é datado de 1500 a. C. e foi traduzido pela primeira vez em 1890, por H. Joachin. O Papiro era composto de informações sobre 800 prescrições e 700 drogas. Até o século XIX, as PMs e

extratos vegetais predominavam como recursos terapêuticos, de acordo com as farmacopeias da época, por exemplo na farmacopeia geral para o reino e domínios de Portugal do ano de 1794, constam 30 produtos de origem mineral, 11 de origem animal e cerca de 400 espécies vegetais, dessa forma, expondo a predominância das espécies vegetais (DUARTE, 2006; FIRMO *et al.*, 2011; ARGENTA *et al.*, 2011).

O tratado descritivo do Brasil do ano de 1587 apresentou a primeira descrição do uso das PMs como remédio, em que abordava a utilização pelos índios, os quais foram reconhecidos como importantes, pelos médicos portugueses que vieram para o Brasil, o reconhecimento foi devido à carência de medicamentos na colônia, que eram usados na Europa, restando como alternativa o uso das PMs, que eram empregadas pelos indígenas. Desde a segunda metade do século XX, mesmo com a evolução da medicina e a sua grande ascensão, em países em desenvolvimento, as plantas ainda contribuem para manter a saúde e aliviar as enfermidades das pessoas (FIRMO *et al.*, 2011; ARGENTA *et al.*, 2011).

A conferência de *Alma-Ata*, em 1978; as recomendações da Organização Mundial da Saúde; a convenção sobre Diversidade biológica; a Constituição federal e a Lei nº 8.080/1990; as recomendações das conferências nacionais de saúde e as políticas nacionais voltadas para o setor de plantas medicinais e fitoterápicos; o potencial do Brasil para o desenvolvimento do setor de plantas medicinais e fitoterápicos e a necessidade de inserção do desenvolvimento sustentável na formulação e implementação de políticas públicas foram fatores que influenciaram o governo federal a instituir um decreto Presidencial no dia 17 de fevereiro de 2005, para dar início a elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2016).

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) foi criada no ano de 2006, no dia 22 de junho, por meio do decreto Presidencial nº. 5.813 (FIGUEREDO; GURGEL; JUNIOR, 2014). A política tem como objetivo levar a população brasileira o acesso seguro e o uso racional das PMs e fitoterápicos, como garantia, além de promover um uso sustentável da diversidade biológica, auxílio nas cadeias de produção e na indústria nacional. Dessa forma a população mesmo tendo o seu conhecimento tradicional sobre as PMs vai poder utilizá-las com segurança, eficácia e qualidade. (BRASIL, 2016).

Em 9 de dezembro de 2008, através da Portaria Interministerial nº 2960, foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e foi criado o comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. O programa visa cumprir os objetivos da PNPMF, e se propõe a promoção da adoção de boas práticas de cultivo, manipulação e produção de plantas medicinais e fitoterápicos; desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovações; Inserção

das PMs, fitoterápicos e serviços relacionados a fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS); Inclusão da agricultura familiar; promoção e reconhecimento das práticas populares e tradicionais do uso das PMs e a produção de remédios caseiros, entre outras propostas. E o comitê tem como objetivo monitorar e avaliar o programa. Ele é composto por representantes do governo e da sociedade civil (BRASIL, 2009).

Segundo Firmo *et al.* (2011), seja qual for a planta que realize alguma ação terapêutica, ao ser administrada, por qualquer via ou forma ao homem ou animal, será considerada PM. Ainda Conforme Alcantara, Joaquim e Sampaio (2015) as PMs são consideradas estando frescas no momento da coleta para o uso, ou mesmo secas, após a coleta de maneira íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada, podendo ser consumidas no chá caseiro. Tidas como terapia complementar ou alternativa em saúde, representam melhoria da qualidade de vida dos usuários e comunidades, de uma forma menos danosa para o meio ambiente em contraposição aos medicamentos industrializados, tem seu uso bem disseminado ao redor do mundo, 67% das espécies vegetais medicinais, são oriundas de países em desenvolvimento (LIMA *et al.*, 2012; ALCANTARA; JOAQUIM; SAMPAIO, 2015).

A busca por essa terapia natural, pode estar associado ao custo elevado dos medicamentos industrializados, sendo uma solução para as pessoas em condições socioeconômicas baixas, além disso a procura também ocorre por acreditarem ser uma alternativa que produza menos efeitos colaterais (BADKE *et al.*, 2016). Em geral são pessoas idosas que compartilham os seus saberes, fazendo indicações terapêuticas para a utilização das PMs e comumente o preparo das formulações à base de plantas, promovendo a prática da automedicação (LIMA *et al.*, 2012). O chá é a maneira mais utilizada, mas as plantas podem ser preparadas de várias formas, para o consumo ou aplicação, e não fica restrito apenas as folhas, pode-se empregar também as raízes, cascas, frutos e sementes, isso é definido de acordo com a finalidade da erva (ASSIS; FERREIRA, SANTOS, 2014).

Dentre as vantagens do uso das PMs está o acesso fácil as plantas, o fato de poder fazer o cultivo em sua própria residência e diminuir prováveis fatores de risco por presença de substâncias químicas, e o baixo custo (RAMOS; RAMOS; DAMASCENA, 2019). De acordo com o estudo de Varela e Azevedo (2014), por meio do qual foi investigado as vantagens e as facilidades encontradas por médicos e enfermeiros da Estratégia Saúde da Família de Caicó-RN, no uso da fitoterapia e PMs na Atenção Básica, foi relatado pelos profissionais entrevistados: Bom resultados terapêuticos e algo vantajoso por provocarem menos efeitos colaterais, adversos e menor dependência; Redução de custos e fácil acesso; União do saber científico à prática popular, o que favorece a adesão da população ao tratamento;

Fundamentação teórica, pela aplicabilidade do conhecimento adquirido na graduação ou pós-graduação de alguns profissionais sobre as PMs no serviço de saúde e a Vigilância ao consumo, pela dispensação feita na Unidade Básica de Saúde da Família e orientação adequada de profissional da saúde.

Em relação as desvantagens do uso das PMs, está na possível presença de contaminação por agentes externos como metais pesados, pesticidas, parasitoses e a toxicidade da própria planta, o risco desse tipo de coisa acontecer é aumentado, pela obtenção das plantas em feiras livres ou lojas de produtos naturais em mercados públicos, e ainda sem a orientação de um profissional capacitado, como consequência pode ocorrer um uso indevido como por exemplo a associação com medicamentos, gerando interações e efeitos tóxicos nos pacientes (RAMOS; RAMOS; DAMASCENA, 2019).

### 3.3 Fitoterapia

Com registros em manuscritos datados de 1500 a. C., a fitoterapia é uma prática antiga. Dentro das práticas da Medicina integrativa, a fitoterapia é uma das quais mais se destaca ao longo dos anos. Esse destaque se deve ao desenvolvimento dos estudos científicos, com ênfase para a eficácia das PMs, sendo aquelas com potencial terapêutico mais utilizadas pela população, de acordo análises químicas e farmacológicas. O comércio de fitofármacos arrecada cerca de 15 bilhões de dólares no mercado mundial de medicamentos. Fitoterapia deriva das palavras gregas *phyton* (plantas) e *therapeia* (tratamento), que significa tratamento por meio de plantas. Nesta prática se usa plantas ou partes delas, tendo como propósito a prevenção, alívio e cura de uma doença (BETTEGA *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2011).

A fitoterapia está inclusa como uma Prática Integrativa e Complementar (PIC), na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), que foi aprovada na Portaria nº 971 de 2006. As PICs de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) são designadas como medicina tradicional e medicina complementar/alternativa, é recomendado pela OMS que essas práticas sejam introduzidas aos sistemas oficiais de saúde, de preferência na atenção básica, dessa forma os estados membros devem elaborar as políticas nacionais. Nessa esfera de atuação para os profissionais de saúde há um incentivo para se fazer uma escuta acolhedora, formar um vínculo terapêutico entre profissional e paciente, o ser humano ser integrado ao meio em que vive, o processo de saúde-doença passa a ter uma maior visibilidade e o autocuidado ganha destaque em relação ao cuidado humano (CARVALHO; NÓBREGA, 2017; AZEVEDO *et al.*, 2019).

Segundo a Portaria nº 866 de 20 de abril de 2010, o programa farmácia viva, instituído no SUS, também engloba a fitoterapia. O programa de acordo com o serviço prestado à população vai ter uma classificação, realizando a distribuição de mudas de PMs, *in natura* e na forma de droga vegetal, produção de chás, lambedores, escalda pés, entre outros, e até mesmo a preparação magistral de medicamentos fitoterápicos, como xaropes, pomadas e cápsulas. Ademais promove o desenvolvimento da produção local e a produção de plantas em baixa escala, ficando vedada a sua comercialização (RANDAL; BEHRENS; PEREIRA, 2016).

A forma de pós, infusos, decoctos, e a via tópica, deram início aos medicamentos à base de plantas, os pós eram utilizados oralmente, os infusos eram realizados ao verter água fervente sobre a droga vegetal e em seguida, abafar com algum objeto por um certo tempo e depois fazer a ingestão, é um procedimento indicado para folhas, flores, inflorescências e frutos, ou seja, partes menos grosseiras da planta. Na decocção a droga vegetal é ebulida na água por tempo determinado, dessa forma sendo mais indicada para as partes mais grosseiras da planta como o caule, cascas, raízes, rizomas, e as sementes. E por via tópica tinham as preparações a base de óleo e água para unguentos e cataplasmas. Nos medicamentos fitoterápicos para ao final se obter a forma farmacêutica nas formas de tinturas, elixires, xaropes, comprimidos, cápsulas, pomadas, cremes etc. a matéria prima vegetal devem passar por diversas etapas (SANTOS, 2013).

Um medicamento fitoterápico de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é aquele que foi produzido a partir de matérias-primas ativas vegetais, com efeito farmacológico conhecido e validado por estudos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas ou ensaios clínicos.

A obtenção de um medicamento fitoterápico inclui diversas etapas que vão desde a identificação botânica até a produção industrial, conforme apresentado na figura 1.



Figura 1 - Etapas para obtenção de medicamentos fitoterápicos



Fonte: Adaptado de Curso da FIOCRUZ, 2021.

### 3.4 Toxicidade potencial de plantas

Muitas das espécies medicinais, alimentares e ornamentais têm potencial de causar intoxicações ainda desconhecidos, tornando necessário um processo de divulgação mais extenso. Plantas medicinais ou alimentícias, que podem ter finalidade ornamental ou não, quando utilizadas de forma indevida, causam danos que refletem na saúde e vitalidade dos indivíduos, sendo consideradas potencialmente tóxicas (FERNANDES, 2014).

A toxicidade apresentada por uma espécie vegetal pode estar relacionada a fatores associados ao indivíduo, à planta, ao modo de exposição e a questões ambientais. A intoxicação, aguda ou crônica, causada por plantas é difícil de ser diagnosticada assim como a associação entre os sintomas e o consumo e/ou contato com algumas espécies é difícil de ser estabelecida (CAMPOS *et al.*, 2016).

A maior parte dos fitoterápicos e das plantas medicinais que são utilizados pela população não tem os seus perfis toxicológico e farmacodinâmico bem conhecidos (VEIGA-JUNIOR, 2008). Os efeitos adversos associados ao uso de fitoterápicos e plantas medicinais podem ser classificados em intrínsecos, relacionadas à ação farmacológica, e extrínsecos,

ocasionadas pelas falhas durante o processo de produção, tais como: falta de padronização, contaminação, adulteração, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada (SILVEIRA *et al.*, 2008)

Souza *et al.* (2020) verificaram uma variedade de efeitos toxicológicos leves, moderados e graves de plantas medicinais, afetando diversas partes do corpo, com quadros clínicos bem variados e concluíram que mesmo plantas com grande diversidade de ação medicinal, não estão isentas de efeitos nocivos ao organismo, os quais são observados quando utilizados em excesso, como superdosagens do produto natural. Assim, ressaltam a importância de pesquisas científicas sobre a toxicidade de plantas medicinais e fornecer informações sobre, para o uso seguro, devido ao fato da maioria das plantas não apresentarem contraindicações ou efeitos colaterais.

Os estudos e ensaios toxicológicos para avaliação de critérios de segurança são classificados em não-clínicos e clínicos. Os ensaios toxicológicos não clínicos se aplicam a triagem do estudo de uma planta, podendo ser realizados testes *in vitro* e *in vivo*, à exemplo do modelo experimental *in vitro* com *Artemia salina*, e os testes de toxicidade aguda e crônica que são modelos de estudos *in vivo* (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Os ensaios ditos pré-clínicos de toxicidade do produto, pela resolução nº 90 de 16 de março de 2004, devem ser realizados nos medicamentos fitoterápicos, para garantir a segurança pretendida, pela resolução nº 48 de 16 de março de 2004. A resolução nº 90/2004 dispõe de um guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, em que fatores como dose, tempo de exposição, espécie animal, idade e via de administração são avaliados, levando em consideração a toxicidade aguda e doses repetidas, além de exames anatomopatológicos e um estudo especial de genotoxicidade (PAULO *et al.*, 2009).

### 3.5 Canela-de-Velho

A espécie *Miconia albicans* popularmente conhecida como “Canela-de-Velho” faz parte da família Melastomataceae. O gênero *Miconia* tem cerca de 1000 espécies e é característico da América tropical, a família é pan-tropical e comporta por volta de 4300 espécies em mais de 166 gêneros. No Brasil a família Melastomataceae se estende desde a Amazônia ao Rio Grande do Sul, com predominância no cerrado, em que o gênero *Miconia* é amplamente encontrado. Foi visto que extratos desse gênero exibiram atividade antimicrobiana, antitumoral, analgésica e atividades antimaláricas (SERPELONI *et al.*, 2011; GIMENEZ *et al.*, 2020).

Esta planta pode atingir de 1 a 4 metros de altura (é um arbusto), as folhas apresentam uma textura que lembra couro, a coloração da parte superior difere da parte inferior, com um

ápice agudo, base arredondada a oblíqua, com margens inteiras, as folhas também apresentam um formato elíptico, que pode ser de oblongo a abovado, face adaxial glabrescente e a abaxial pilosa com indumento branqueado e tomentoso, acródomas basais e pentanervadas. Possuem flores brancas e sementes com cotilédones foliáceos, conforme apresentado nas figuras 2 e 3 (TOMÉ *et al.*, 2019).

**Figura 2 - *Miconia albicans*: A- Aspecto geral. B Detalhe do ramo caulinar esfoliativo. C - Detalhe face adaxial. D - Detalhe da face abaxial e pecíolo. E- Inflorescência terminal. F- Frutos verde-jade a violeta**



**Fonte:** TOMÉ *et al.*, 2019.

Figura 3 - *Miconia albicans*: Exsicata

Fonte: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/geral/ExibeFiguraFSIUC/ExibeFiguraFSIUC.do?idFigura=226068662>

De acordo com o estudo de TOMÉ *et al.* (2019), o uso popular dessa planta é feito com suas folhas e caule, as folhas podem ser utilizadas para problemas digestivos e reumáticos, o caule como antipirético e para o tratamento de vitiligo. Para infecções geniturinárias, regulação do ritmo cardíaco, antiofídico e prevenção de infartos, a infusão das folhas e caules também são utilizadas. Ainda no estudo, em relação a parte fitoquímica, na *Miconia albicans*, foram encontrados cumarinas, triterpenos, taninos, heterosídeos flavonoides e saponínicos e desoxiaçucares como os heterosídeos digitálicos.

## 4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de revisão da literatura com o objetivo de responder às seguintes questões norteadoras:

- *Miconia albicans* apresenta potencial terapêutico?
- Se sim, quais constituintes fitoquímicos estariam relacionados aos efeitos?
- Quais os possíveis efeitos farmacológicos e mecanismos de ação envolvidos?
- Quais os possíveis riscos relacionados ao seu uso?
- Apresenta registro na ANVISA?

### 4.1 Delineamento do estudo

O estudo foi abordado por meio de um modelo de revisão integrativa de literatura, neste tipo de revisão primeiramente se delimita um tema, se faz um questionamento para a pesquisa, depois são estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, ou das pesquisas na literatura, em seguida são selecionadas as informações a serem extraídas dos estudos escolhidos, estes serão avaliados e interpretados, finalizando com a exposição da revisão e a síntese do conhecimento. Por fornecer informações mais abrangentes sobre um determinado assunto ou problema, é designada como integrativa, dessa forma pode ser elaborada com os mais diversos objetivos como na revisão de teorias, definição de conceitos, e análises metodológicas dos estudos incluídos de um tópico particular. Enfim, possui a finalidade de resumir a obtenção de resultados em pesquisas sobre um tema/questão, de uma forma abrangente, sistemática e ordenada (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

#### 4.1.1 Estratégia de busca

A busca de material ocorreu entre os meses de julho a dezembro de 2021 de forma sistemática, nas bases de dados científicos *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Acadêmico* e na *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*.

Foram selecionados artigos no idioma inglês e português, utilizando como facilitador da pesquisa o operador booleano AND em associação com as palavras chaves: “*Miconia albicans*”, “(*Miconia albicans*)” AND “(pharmacology)”, “(*Miconia albicans*)” AND “(farmacologia)”, “(*Miconia albicans*)” AND “(toxicology)”, “(*Miconia albicans*)” AND “(toxicologia)”, “(*Miconia albicans*)” AND “(anti-inflammatory agents)”, “(*Miconia albicans*)” AND “(agente anti-inflamatório)”, “(*Miconia albicans*)” AND “(anti-infective agents),

“(Miconia albicans)” AND “(ação antimicrobiana)”, “(Miconia albicans)” AND “(antioxidant activity)”, “(Miconia albicans)” AND “(atividade antioxidante)”, “(Miconia albicans)” AND “(analgesic agents)”, “(Miconia albicans)” AND “(analgésico)”; sem limitação de tempo.

#### 4.1.2 Etapas para chegar na extração dos dados

A seleção dos artigos desse estudo ocorreu em três etapas, na primeira foi realizada a leitura dos títulos, seguido da segunda etapa, com a leitura dos resumos e excluídos os estudos que não preencheram os critérios propostos e, por último, a leitura aprofundada para a extração dos dados.

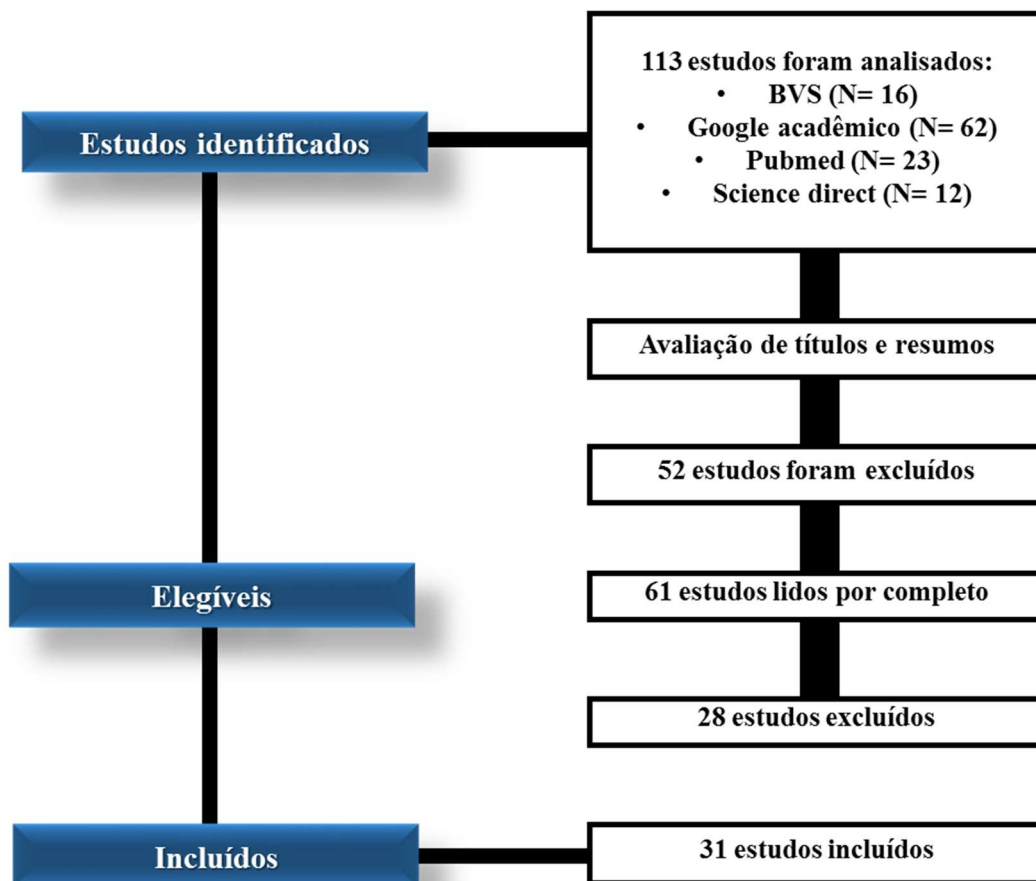
#### 4.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para a elaboração do trabalho foram estudos relacionados a planta medicinal *Miconia albicans* envolvendo seu uso popular, estudos fitoquímicos, possíveis mecanismos farmacológicos e riscos da utilização da planta, além da inclusão da presença dos diversos tipos de atividades terapêuticas encontradas; artigos, livros e capítulos de livros, disponíveis na íntegra eletronicamente nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os estudos com informações diferentes das pretendidas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados 113 estudos, dos quais, após avaliação e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, somente 31 foram utilizados para a construção deste trabalho (Figura 4).

Figura 4 - Processo para inclusão de artigos



Fonte: Própria autoria, 2021.

### 5.1 Composição fitoquímica

Com relação a composição fitoquímica, 13 artigos abordaram a presença de compostos fenólicos diversos (flavonoides, taninos, cumarinas), terpenos e alcaloides (quadro 2).

Os compostos fenólicos são caracterizados pela presença de pelo menos dois anéis fenil e um ou mais substituintes de hidroxila, além disso tem um forte poder antioxidante e podem ser encontrados em frutas, legumes, chá verde e grãos integrais (SINGLA *et al.*, 2019).

Os terpenos também conhecidos como isoprenoides, são classificados de acordo com a estrutura e as vias para biossíntese. Derivam de compostos iniciais que apresentam 5 carbonos de dimetilalil difosfato (DMAPP) e seu isômero isopentenil difosfato (IPP), e existem sob diversas formas, dentre elas, hemiterpeno com uma única unidade, apresentando-se com 5 carbonos, para mono 10, para sesqui 15, para di 20, para sester 25, para tri 30, para tetra 40, e assim sucessivamente com os politerpenos com mais de 40 carbonos. São essenciais para as células, participando do metabolismo primário e secundário (TETALI, 2019).

Os alcaloides são compostos, que contêm nitrogênio em sua estrutura, principalmente heterocíclicos, esse nitrogênio se encontra em um estado de oxidação negativo e com um limite de distribuição entre os seres vivos (MARQUES; LOPES, 2015; NG; OR; YP, 2015; PONIKVAR-SVET; ZEIGER; LIEBMAN, 2021).

Nos estudos encontrados, a identificação dos compostos foi realizada pelos mais diversos métodos, desde reações químicas clássicas, uso de métodos instrumentais espectrofotométricos (UV-Vis) até, diversos tipos de cromatografia: CCD (cromatografia em camada delgada), CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência), CLV (cromatografia líquida à vácuo), CGAR (Cromatografia a gás de alta resolução), RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e técnicas hífenadas, Cromatografia líquida-ionização por eletrospray-espectrometria de massa *in tandem* (CL-IES-EM), cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa (CLAE-EM), cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa de tempo de voo de quadrupolo de ultra-alto desempenho (CLAE-TdV-EM), Cromatografia líquida de alta eficiência-espectrometria de massa de alta resolução-extração de fase sólida-espectroscopia de ressonância magnética nuclear (CLAE-EMAR-EFS-RMN).



Quadro 1 - Composição fitoquímica da *Miconia albicans*

Nº	Metodologia	Parte da planta	Metabólitos Secundários	Referência
10	Reação de Borntraeger, para a pesquisa de heterosídeos antraquinônicos; Reação da cianidina ou shinoda, reação oxalo-bórica e reação com ácido sulfúrico concentrado, reação com hidróxidos alcalinos, reação com cloreto de alumínio e reação com cloreto férrico, para a pesquisa de heterosídeos flavonoides; Determinação do índice de espuma, para pesquisa de heterosídeos saponínicos; Reação com gelatina, reação com sais metálicos e reação com hidróxidos alcalinos, para a pesquisa de taninos e reação de murexida, para pesquisa de metilxantinas.	Folhas	Compostos fenólicos: flavonoides, cumarinas e taninos; Terpenos: saponinas triterpênicas ou esteroides.	Silva <i>et al.</i> , (2021)
11	Reações químicas de caracterização - alcaloides, terpenos; CCD - esteróides; Espectrofotometria em UV-Vis usando a reação de Folin-Ciocalteu - Fenóis totais.	Folhas	Compostos fenólicos: taninos condensados.	Bomfim <i>et al.</i> , (2020)
12	Extratos da planta em clorofórmio (180g) e metanol (37,20g) foram submetidos a análises por CCD, CLAE e RMN.	Folhas	Compostos fenólicos : Quercetina-3- <i>O</i> -glicosídeo, rutina, quercetina ; Terpenos: 3- (E) - <i>p</i> - coumaroil- $\alpha$ -amirina, $\alpha$ -amirina, ácido epibetulínico, ácido ursólico e ácido epi-ursólico.	Pieroni <i>et al.</i> , (2011)
13	CLV, CLAE e RMN. Extratos obtidos em n-hexano, cloreto de metileno e etanol.	Partes aéreas	Terpenos: Ácido ursólico e ácido oleanólico	Vasconcelos <i>et al.</i> , (2006)
14	Extração por infusão da planta <i>in natura</i> e da amostra utilizada para fazer chás, os extratos passaram por CCD e CLAE acoplada a CL-IES-EM.	Folhas	Compostos fenólicos: ácido salicílico, ácido <i>p</i> -anísico, ácido 4-hidroximetilbenzoico, ácido protocatecuico, galangina, ácido elágico, quercetina , ácido gálico, ácido síringico e Terpenos.	Hamann <i>et al.</i> (2020)

Continua...

...Continuação

Quadro 1 - Composição fitoquímica da *Miconia albicans*

15	Reações para identificação de heterosídeos antraquinônicos (formação de fenatos de amônio), cumarinas (hidrólise alcalina e observação em luz ultravioleta), esteroides e triterpenos (reações de Liebermann-Burchard e Salkowski); heterosídeos digitálicos (reações de Liebermann-Burchard, Kedde e Keller-Kiliani); amido (lugol); alcaloides (reativos de Mayer, Dragendorff, Bouchardat, Bertrand, Hager, ácido tânico a 01%); heterosídeos flavonoides (reação de Shinoda; oxalo-bórica; com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.; com hidróxidos alcalinos; cloreto de alumínio e cloreto férrico); heterosídeos saponínicos (índice de espuma); taninos (reações com gelatina, sulfato de quinina 01%, acetato de cobre 04%, cloreto férrico 2% e hidróxido de sódio a 20%) e metilxantinas (reação de murexida), com extrato etanólico bruto e suas frações em hexano, diclorometano e acetato de etila.	Folhas	Compostos fenólicos: cumarinas, taninos, heterosídeos flavonoides; Terpenos: triterpenos, heterosídeos saponínicos, desoxiaçucares (heterosídeos digitálicos).	Tomé <i>et al.</i> , (2019)
16	CGAR no extrato de hexano da planta.	Partes aéreas	Terpenos: $\beta$ -amirina, $\alpha$ -amirina, $\beta$ -sitosterol, estigmasterol e lupeol	Crevelin <i>et al.</i> , (2006)
17	Obtenção de extratos aquoso (através de infusão das folhas secas) e orgânico (de hexano e diclorometano). Os extratos foram submetidos a uma triagem fitoquímica preliminar para detecção das principais classes de metabólitos secundários por meio de reações químicas que resultam em alterações de cor e / ou formação de precipitados. Caracterização química foi feita por CLAE-EM.	Folhas	Compostos fenólicos: Flavona, flavonóis, flavononas, xantonas, taninos hidrolisáveis; Terpenos: triterpenóides; Alcalóides.	Alexandre <i>et al.</i> , (2021)
18	Foi utilizado metanol como solvente de extração, o qual passou pelo método de CLAE-TdV-EM.	Frutos	Compostos fenólicos: ácidos hidroxibenzóicos, ácidos clorogênicos flavonoides, elagitaninos; Terpenos.	Corrêa <i>et al.</i> , (2021)

Continua...

...Continuação

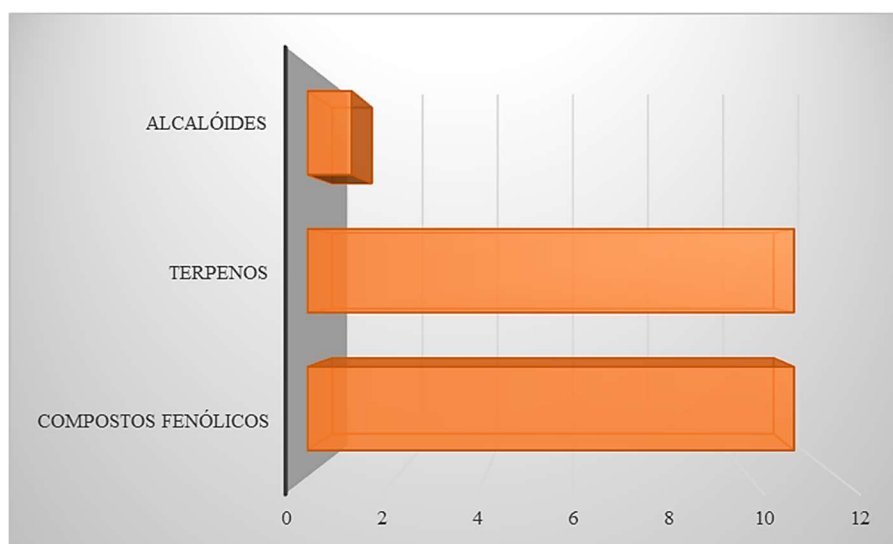
Quadro 1 - Composição fitoquímica da *Miconia albicans*

19	Foi utilizado acetato de etila como solvente de extração, para identificação dos inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B). E para a análise dos triterpenóides CLAE-EMAR-EFS-RMN.	Folhas	Compostos fenólicos: 1- <i>O</i> - (E) -cafeoil-4,6-di- <i>O</i> -galoil- $\beta$ -D-glucopiranosose, miricetina 3- <i>O</i> - $\alpha$ -L-ramnopiranosídeo, quercetina 3- <i>O</i> - (2''-galoil) - $\alpha$ -L-ramnopiranosídeo, mearnsetin 3- <i>O</i> - $\alpha$ -L-ramnopiranosídeo, kaempferol 3- <i>O</i> - $\alpha$ -L-arabinopiranosídeo; Terpenos: Ácido maslínico, ácido 3-epi-sumaresinólico, sumaresinólico ácido, ácido 3- <i>O</i> -cis-p-coumaroil maslínico, ácido 3- <i>O</i> -trans-p-coumaroil maslínico, ácido 3- <i>O</i> -trans-p-coumaroil 2 $\alpha$ -hidroxidúlcioico, ácido oleanólico e ácido ursólico.	Lima <i>et al.</i> , (2018)
20	A partir do extrato etanólico foi realizado a identificação de compostos por CLAE-DAD-IES-EM.	Folhas	Compostos fenólicos: ácido gálico, derivado de ácido elágico, miricetina- <i>O</i> -galoil-hexosídeo, miricetina- <i>O</i> -hexosídeo, quercetina- <i>O</i> -Galoil-hexosídeo, rutina, isoquercitrina, quercetina- <i>O</i> -pentosida, ácido elágico- <i>O</i> -desoxihexosídeo, quercetina- <i>O</i> -pentosida, quercetina- <i>O</i> -desoxihexose-pentosida, isorhamnetina- <i>O</i> -hexosídeo, kaempferol- <i>O</i> -pentoside, isorhamnetin- <i>O</i> -desoxihexosida, quercetina- <i>O</i> -galoil-desoxihexose, isorhamnetina- <i>O</i> -hexosídeo, pedunculagina, galato de etila, metil elágico, ácido- <i>O</i> -acetato-desoxihexosídeo, HHDP-hexosídeo e quercetina.	Quintans-Júnior <i>et al.</i> , (2020)
21	Metodologia proposta por Matos (1988) e Siqueira (2020) para avaliação qualitativa da presença dos seguintes compostos (em extrato etanólico): ácidos orgânicos, taninos, catequina, flavonoides, sesquiterpelonas, azuleno, carotenoides, cumarina, saponina, alcaloides e antraquinonas.	Folhas	Compostos fenólicos: taninos; Terpenos: azulenos e saponinas triterpênicas ou esteroides.	Costa <i>et al.</i> , (2020)
22	Triagem fitoquímica qualitativa foi realizada usando protocolos padrão para detecção de vários metabolitos secundários, como os esteróides, triterpenos, alcalóides, antraquinonas, glicosídeos, flavonóides, leucoantocianinas, taninos e saponinas. Foi utilizado etanol como meio extrator.	Folhas	Compostos fenólicos: Flavonóides, taninos, leucoantocianinas; Terpenos: saponinas triterpênicas e esteroides.	Lima <i>et al.</i> , (2020)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A figura 5 ilustra os metabólitos secundários mais prevalentes identificados na *M. albicans*. Entre os compostos fenólicos foram encontrados flavonoides, cumarinas, taninos, xantonas e variados ácidos, mas o que se destacou nesse meio, pela sua repetida presença, foram os flavonoides.

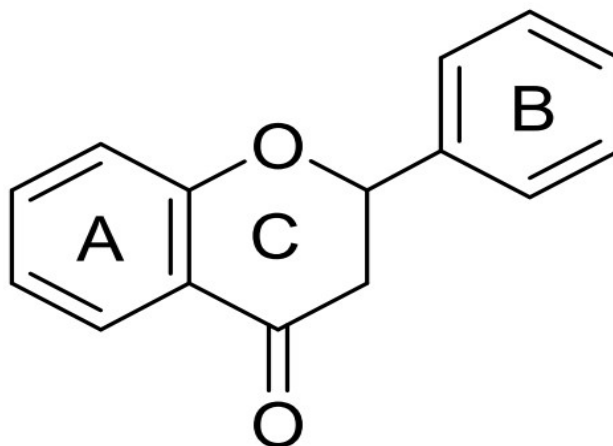
**Figura 5 - Metabólitos secundários mais prevalentes em *M. albicans***



**Fonte:** Dados da pesquisa, 2021.

Os flavonoides se subdividem em flavanas, flavanonas, isoflavonas, flavonóis, antocianinas e flavonas, são abundantes nas plantas entre os metabólitos secundários. Em sua maioria possuem uma estrutura fundamental, que é da seguinte forma: Um esqueleto que apresenta 15 átomos de carbono, este possui dois anéis de benzeno, uma cadeia de três carbonos faz a ligação entre os anéis e um oxigênio como heteroátomo (figura 6). Nas plantas eles auxiliam fazendo a proteção contra fungos, vírus, bactérias, insetos, dos raios ultravioletas e ainda podem causar a atração de animais polinizadores. Em relação as atividades biológicas, podem ter propriedades antioxidante, antiviral, anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, entre outras (DOS SANTOS; RODRIGUES, 2017).

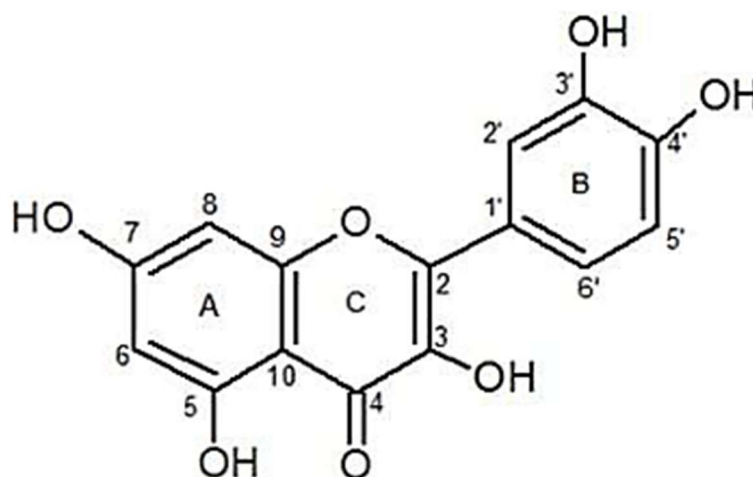
**Figura 6 – Estrutura fundamental dos flavonoides, A e B (dois anéis benzeno) e em C (cadeia com os três carbonos e o heteroátomo de oxigênio).**



**Fonte:** DOS SANTOS; RODRIGUES, 2017.

O flavonoide mais identificado e relatado nos estudos foi a quercetina (3,5,7,3'-4'-pentahidroxi flavona) (Figura 7), que se enquadra nos flavonóis. É um flavonoide de importância científica, tendo relatados efeitos anti-inflamatório, antifúngico, antidepressivo, antioxidante *in vitro* e *in vivo*, dentre outros (GALO *et al.*, 2018; HOLZMANN *et al.*, 2020).

**Figura 7 – Estrutura da quercetina**



**Fonte:** GALO *et al.*, 2018.

Entre os terpenos, foram encontrados triterpenos e um sesquiterpeno, em grande maioria se destaca os triterpenos. Quimicamente os triterpenos apresentam 30 átomos de carbono, formando seis unidades de isopreno. Podem ser originados no citoplasma das células das plantas através do ácido mevalônico ou do piruvato e 3-fosfoglicerato nos plastídios. Possuem um largo

espectro de atividades biológicas como antioxidante, antinociceptiva, hepatoprotetora, alta seletividade anticancerígena, anti-inflamatória, antialérgica, antiangiogênica, efeito calmante e atividade antimicrobiana (SILVA *et al.*, 2020).

Entre os triterpenos mais frequentes estavam as saponinas e o ácido ursólico. As saponinas são glicosídeos, e podem ser do tipo triterpenóide, constituídas por 30 átomos de carbono ou esteroidais com 27 átomos de carbono, ou seja, três grupamentos metil a menos, ambos derivam do precursor oxidosqualeno. Essa nomenclatura tem origem na palavra “*sapo*” em Latim, que traduzida para o português, significa “sabão”, o que faz sentido, devido apresentarem a propriedade de produzir espuma, ao serem agitadas em água, isso se deve a existência na sua estrutura de grupos aglicona apolares e açúcares polares (BISWAS; DWIVEDI, 2019). Possuem atividades antiparasitária, fungicida, moluscicida, antimicrobiana, inseticida, além disso algumas propriedades para causar efeitos hemolíticos, citotóxicos, imunomoduladores, anti-inflamatórios e antitumorais (YANG; LAVAL; YU, 2014).

O ácido ursólico por ser um triterpenóide (pertencente a classe das saponinas triterpênicas) também possui 30 átomos de carbono em sua estrutura. Sua síntese em células vegetais se origina da ciclagem cíclica (3S) - oxidosqualeno (MLALA *et al.*, 2019). Possui uma grande quantidade de atividades biológicas dentre as quais: antimicrobiana, analgésica, anti-inflamatória, antialérgica, antitumoral, anti-ansiedade, anti-depressão, anti-esteatose e fibrose hepática, antifadiga, antidiabetes, anti-atrofia muscular, antiobesidade, antiosteoporose, auxilia no crescimento do cabelo, na proliferação de melanócitos para a produção de melanina, protege o coração e neuroproteção (JINHUA, 2019).

Em relação aos alcaloides, foi citado em um único artigo a sua presença, sem a especificação do tipo, tornando-os irrelevantes em comparação aos outros metabolitos. Dividem-se em grupos distintos como o tropânico, quinolínico, piperidínico, e outros, sendo o de maior visibilidade o indólico (MARQUES; LOPES, 2015).

## **5.2 Uso terapêutico popular**

Entre os trabalhos relacionados ao uso popular da *Miconia albicans*, foram encontrados 9 estudos conforme apresentado no quadro 1.

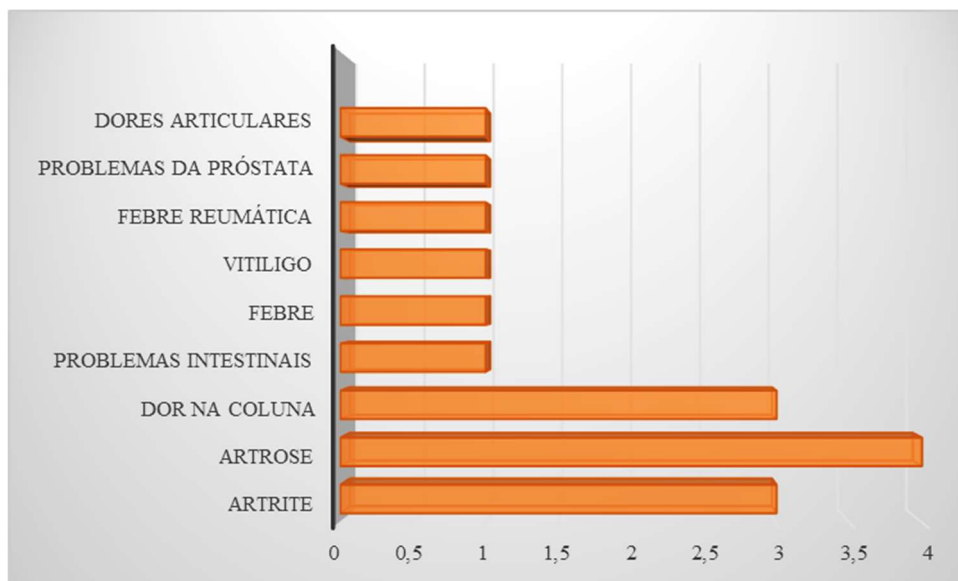
Quadro 2 - Uso terapêutico popular da *Miconia albicans*

Nº	Metodologia	Local	Parte da planta	Forma de uso	Uso terapêutico	Referência
1	Entrevista semiestruturada com 25 alunos do curso de engenharia florestal da UFMT.	Cuiabá/MT, Brasil	Folhas	Chá	Artrose	Pereira <i>et al.</i> , (2018)
2	Questionário com 30 pessoas de forma aleatória em uma clínica odontológica.	Curitiba/PR, Brasil	-	-	Artrite e artrose	Silva <i>et al.</i> , (2019)
3	Entrevista semiestruturada, com os comerciantes de plantas medicinais do mercado público e de uma feira livre.	Iguatu/CE, Brasil	Planta inteira	Chá	Dor na coluna	Sobrinho <i>et al.</i> , (2021)
4	Entrevista semiestruturada com 60 especialistas ribeirinhos em compreender o uso das plantas medicinais.	Microrregião do Norte Araguaia/M T, Brasil	Folhas	Infusão, decocção e maceração	Artrite e dor nas costas	Ribeiro <i>et al.</i> , (2017)
5	Entrevista com 78 indivíduos, por meio de questionário semiestruturado.	Travessão de Minas/MG, Brasil	Folhas	-	Problemas intestinais, artrite, artrose e dor nas costas	Costa <i>et al.</i> , (2021)
6	Atividade, que objetivou a promoção e a valorização do saber popular sobre plantas medicinais. Participaram da atividade 22 idosos.	Pelotas/RS, Brasil	-	Unguento e massagem	Artrose	Dias <i>et al.</i> , (2019)
7	Entrevista semiestruturada, com os vendedores de mercado especializado em plantas medicinais.	Recife/PE, Brasil	Caule	-	Febre e vitiligo	Albuquerque <i>et al.</i> , (2007)
8	Vivência, observação, conversas informais e entrevista semiestruturada com alguns voluntários do Espaço Crescer (Centro de Relações Educacional, Social e Cultural de Experiências Raras).	Alcobaça/B A, Brasil	Folhas	Banho e chá	Dores articulares (Chikungunya)	Oliveira <i>et al.</i> , (2020)
9	Questionário semiestruturado com 51 idosos, na Clínica Vitalidade do Centro Universitário São Lucas.	Porto Velho/RO, Brasil	Folhas	Infusão	Reumatismo no sangue e próstata	Viana; Ramos (2019)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Observou-se que em 8 dos 9 estudos, foi relatado o uso popular de *M. albicans* para condições relacionadas a dores articulares como artrite, artrose e dor na coluna/costas. A parte prevalente da planta utilizada foram as folhas, preparadas para uso interno principalmente na forma de chá (infusão ou decocção), também para uso externo na forma de banho e unguento para massagem.

**Figura 8 - Resultados relacionados ao uso terapêutico da planta relatados de acordo com os artigos**



**Fonte:** Dados da pesquisa, 2021.

Como mostrado na figura 8, de acordo com os relatos do uso terapêutico encontrados nos artigos, o uso da planta para artrose fica em evidência em relação aos outros resultados.

A artrose pode ser classificada de três formas, aquela resultante de uma inflamação que vem afetando o paciente a longo prazo, tendo a lesão do osso subcondral como a mais importante, é a osteoartrite do tipo artrose de causa inflamatória; a outra também pode ser decorrente de traumas que atingem a superfície articular, em que o dano é mais na cartilagem, como acontece em fraturas e nas osteocondrites por exemplo, nomeada de artrose pós-traumática; e por último a que prejudica o osso subcondral e a cartilagem, em que pode ocorrer desvios de eixo ou instabilidades articulares, que é a artrose mecânica (CAMANHO, 2021). Os sinais presentes da artrose são a dificuldade de realizar um movimento pela manhã, de maneira transitória, dor e estalos na movimentação articular, podendo causar deficiência física (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016).

Em segundo lugar a artrite, uma enfermidade em que a membrana sinovial das articulações periféricas são afetadas, pela invasão de células do sistema imune, há uma



proliferação celular no local, neovascularização e a produção de folículos linfoides germinativos, gerando uma sinovite. A sua progressão sem tratamento ou em tratamentos mal-sucedidos, pode ser a perda cartilaginosa e óssea (MACEDO; KAKEHASI; ANDRADE, 2016; NAGAYOSHI *et al.*, 2018). É uma doença crônica que possui a capacidade de acarretar um dano articular irreversível, que apresenta nos relatos dos pacientes mais frequentes a dor, o inchaço e a limitação dos movimentos, e ao examinar fisicamente por um profissional adequado se nota a presença de aumento do volume das articulações, calor, rubor e derrame intra-articular, entretanto nos quadris e ombros, talvez não seja possível notar esses achados (MOTA *et al.*, 2013).

Devido a sua peculiaridade de estar conforme a forma popular de fala, foi feito um esclarecimento, sobre o que é o reumatismo no sangue, como respondido pelos idosos no questionário do artigo de Viana e Ramos (2019). A febre reumática é uma doença em que se tem lesões inflamatórias, sem a presença de pus, elas atingem o sistema nervoso central, as articulações, o tecido celular subcutâneo e o tecido cardíaco. É uma seqüela grave da infecção causada pela bactéria *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hemolítico do grupo A de Lancefield), surge de uma a três semanas após uma faringo-tonsilite, em pessoas que tem tendência ao retorno da doença e por predisposição genética e apresenta caráter autoimune (SOUZA *et al.*, 2015). Essa reação autoimune, é uma espécie de hipersensibilidade, em que anticorpos que agem contra produtos e estruturas dos estreptococos, também veem as células do próprio organismo como ameaça (PEIXOTO *et al.*, 2011).

### **5.3 Atividades farmacológicas**

As atividades farmacológicas foram avaliadas em 18 estudos (quadro 3), dos quais 6 abordaram atividade antimicrobiana; 6 avaliaram atividade antioxidante; as atividades antiinflamatória e analgésica foram avaliadas em 4 estudos cada, 2 estudos avaliaram atividade ansiolítica, enquanto as atividades antidiabética, anticonvulsivante e antiofídica foram avaliadas em 1 estudo cada, conforme disposto no quadro 3.

Quadro 3 - Atividades farmacológicas da *Miconia albicans*

Atividade Antioxidante				
Nº	Amostra	Metodologia		Referência
11	Extrato aceto etílico das folhas	Fotocolorimetria do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH)		Bomfim <i>et al.</i> , (2020)
12	Extratos clorofórmico e metanólico das folhas	Termólise do azo composto 2,2-azobis-(2-amidinopropano) (APPH) - verificação da hemólise de membranas eritrocitárias; Teste usando o radical DPPH		Pieroni <i>et al.</i> , (2011)
22	Extrato etanólico das folhas.	Ensaio de eliminação do radical DPPH, ensaio de eliminação do radical ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico (ABTS), ensaio de eliminação de óxido nítrico, ensaio de redução férrica/poder antioxidante (FRAP), atividade quelante do íon metálico (Fe <sup>2+</sup> ), capacidade antioxidante por inibição da peroxidação lipídica (TBARS).		Lima <i>et al.</i> , (2020)
17	Extratos aquoso (infusão das folhas secas) e orgânico (hexânico e diclorometânico).	Ensaio de eliminação do radical DPPH		Alexandre <i>et al.</i> , (2021)
18	Extrato metanólico do fruto	Ensaio da capacidade de redução de Folin-Ciocalteu, ensaio de eliminação do radical DPPH, ensaio de eliminação do radical ABTS, ensaio de (FRAP) e conteúdo total de flavonoides		Corrêa <i>et al.</i> , (2021)
29	Extrato metanol/água do fruto	Análise da captura de ABTS; Determinação do teor total de carotenoides e quantificação do teor de vitamina C.		Pasta <i>et al.</i> , (2019)
Atividade Antimicrobiana				
Nº	Amostra	Metodologia	Micro-organismos testados	Referência
11	Extrato aceto etílico das folhas	Disco-difusão em ágar	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15442), <i>Escherichia coli</i> (ATCC 94863), <i>Micrococcus luteus</i> (ATCC 10240), <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) e o fungo <i>Aspergillus niger</i> (16404)	Bomfim <i>et al.</i> , (2020)
24	Extrato cloro metilênico das folhas	CIM - método de microdiluição em caldo	<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 4082), <i>Streptococcus salivarius</i> (ATCC 25975), <i>Streptococcus mitis</i> (ATCC 49456), <i>Streptococcus mutans</i> (ATCC 25275), <i>Streptococcus sobrinus</i> (ATCC 33478), e <i>Streptococcus sanguinis</i> (ATCC 10556)	Cunha <i>et al.</i> , (2007)
25	Extrato etanólico das partes aéreas	A atividade antimicrobiana foi avaliada pelo método de disco-difusão em ágar, com camada dupla de infusão de cérebro e coração ( <i>Brain Heart Infusion-BHI</i> )	Participaram do experimento quatro bactérias gram-positivas ( <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC 35552, <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19943 e <i>Streptococcus agalactiae</i> ) seis gram-negativas ( <i>Proteus mirabilis</i> NCTC 8309, <i>Escherichia coli</i> ATCC 14942, <i>Shigella flexneri</i> ATCC 12022, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 11296, <i>Salmonella</i> sp ITAL SM SN 004 e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853) e uma espécie de levedura <i>Candida albicans</i>	Celotto <i>et al.</i> , (2003)

Continua....

...Continuação

**Quadro 3 - Atividades farmacológicas da *Miconia albicans***

21	Extrato aquoso e etanólico das partes aéreas	Teste de disco-difusão	Bactérias enteropatogênicas <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922), <i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 14028), <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538) e <i>Shigella flexneri</i> (ATCC 12022)	Costa <i>et al.</i> , (2020)
15	Extrato etanólico bruto e frações acetona, diclorometânica, hexânica e aquosa das folhas	Determinação da (CIM) utilizando o teste de microdiluição seriada em caldo (CLSI/NCCLS 2012)	as bactérias gram-positivas <i>Bacillus cereus</i> (ATCC 14579), <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633), <i>Listeria innocua</i> (CT) (ATCC 33090), <i>Listeria innocua</i> (QMG-13), <i>Listeria innocua</i> (QMAC-11), <i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC 19117), <i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC 7644), <i>Listeria monocytogenes</i> (24AJ3), <i>Listeria monocytogenes</i> (A10), <i>Listeria monocytogenes</i> (QMAC1), <i>Listeria monocytogenes</i> (QMAC-7), <i>Listeria monocytogenes</i> (QMG-10), <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923), <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538), <i>Staphylococcus aureus</i> (DF2A-MC2-Sa1); e as bactérias gram-negativas <i>Escherichia coli</i> (ATCC 8739) <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sorotipo <i>Abony</i> (NCTC 6017), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhi</i> (ATCC 10749), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> (ATCC 14028), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhi</i> (CT) (ATCC 19430), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Choleraesuis</i> (ATCC 10708).	Tomé <i>et al.</i> , (2019)
30	Extrato metanólico das folhas	Ensaio de bioautografia e ensaio de disco-difusão em ágar.	Respectivamente fungo <i>Cladosporium sphaerospermum</i> ; Com as bactérias <i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853), <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	Alves <i>et al.</i> , (2000)
Atividade Analgésica				
Nº	Amostra	Metodologia	Referência	
13	Extratos n-hexânico, cloro metilênico e etanólico das partes aéreas	Teste das contorções abdominais, e teste da formalina, os dois realizados em camundongos suíços machos	Vasconcelos <i>et al.</i> , (2006)	
20	Extrato etanólico das folhas	Avaliação do comportamento relacionado a dor - atividade exploratória horizontal; criação, indução de hiperalgesia mecânica e medição da força de prensão.	Quintans-Júnior <i>et al.</i> , (2020)	
26	Extratos etanólico, cloro metilênico e hexânico das partes aéreas	Testes de contorção abdominal induzida por ácido acético e de placa quente em camundongos albinos suíços machos e ratos wistar machos, respectivamente.	Vasconcelos <i>et al.</i> , (2003)	
27	Fitoterápico em cápsulas da planta ( <i>Miconia albicans</i> )	Ensaio <i>in vivo</i> no ambulatório de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Municipal Raimundo Gobira em Minas Gerais, em 9 pacientes com osteoartrite acompanhados por 30 dias	Gomes <i>et al.</i> , (2021)	

Continua...

...Continuação

**Quadro 3 - Atividades farmacológicas da *Miconia albicans***

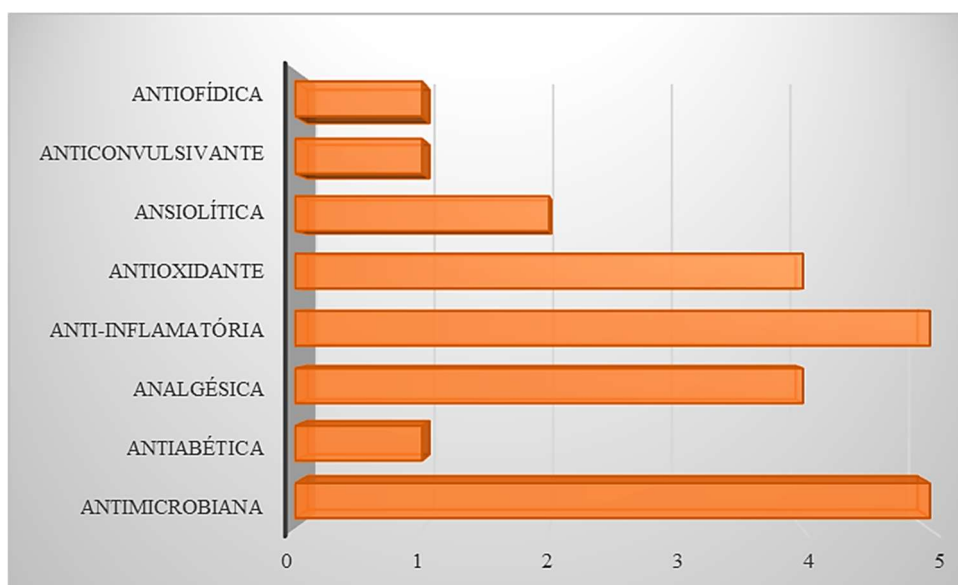
<b>Atividade Anti-inflamatória</b>			
<b>Nº</b>	<b>Amostra</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Referência</b>
13	Extratos n-hexânico, cloro metilênico e etanólico das partes aéreas	Edema induzido por carragenina em ratos wistar machos	Vasconcelos <i>et al.</i> , (2006)
20	Extrato etanólico das folhas	Indução de pleurisia por carragenina nos camundongos; Injeção intra-articular de adjuvante completo de Freund (ACF), determinação do diâmetro do joelho e medição das citocinas TNF- $\alpha$ e IL-6	Quintans-Júnior <i>et al.</i> , (2020)
27	Fitoterápico em cápsulas da planta ( <i>Miconia albicans</i> )	Ensaio <i>in vivo</i> no ambulatório de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Municipal Raimundo Gobira em Minas Gerais, em 9 pacientes com osteoartrite acompanhados por 30 dias	Gomes <i>et al.</i> , (2021)
18	Extrato metanólico do fruto	Modelo de edema de orelha em camundongos machos suíços induzido pela aplicação múltipla de óleo de cróton e foi verificada a atividade da enzima mieloperoxidase	Corrêa <i>et al.</i> , (2021)
<b>Atividade Ansiolítica</b>			
23	Extrato etanólico das folhas	Testes do labirinto em cruz elevado, claro-escuro e campo aberto em ratos Wistar.	Arbos, Nader e Camelo <i>et al.</i> , (2021)
17	Extratos aquoso (infusão das folhas secas) e orgânico (hexânico e diclorometânico).	Verificação de atividades comportamentais, como comportamento locomotor em teste de campo aberto e o teste claro e escuro em peixes-zebra adultos selvagens, machos e fêmeas.	Alexandre <i>et al.</i> , (2021)
<b>Atividade Anticonvulsivante</b>			
17	Extratos aquoso (infusão das folhas secas) e orgânico (hexânico e diclorometânico).	Indução de convulsões por pentilenotetrazol em zebrafish adultos selvagens, machos e fêmeas.	Alexandre <i>et al.</i> , (2021)
<b>Atividade Antidiabética</b>			
19	Extrato aceto etílico das folhas	Ensaio de inibição da (PTP1B) em microplaca, e identificação de compostos que inibem essa enzima e apresentam propriedades antidiabéticas por meio de (CLAE-EMAR-EFS-RMN).	Lima <i>et al.</i> , (2018)
<b>Atividade Anti-ofídica</b>			
28	Extrato aquoso das folhas, caules e raízes	Ensaio de inibição do veneno da cobra <i>Lachesis muta</i> em ratos Wistar machos suíços, atividade da fosfolipase A2 pelo teste hemolítico indireto, atividade de coagulação, atividade hemorrágica e atividade proteolítica.	De Paula <i>et al.</i> , (2010)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

O trabalho de Bomfim *et al.*, (2020), apresentou resultados negativos para as atividades que foram investigadas. Cinco estudos apresentaram dados positivos para a atividade antimicrobiana (Alves *et al.*, (2000); Celotto *et al.*, 2003; Cunha *et al.*, 2007; Tomé *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2020), sendo importante observar a variação metodológica com relação ao tipo de extrato e das cepas de microrganismos testados, bem como os métodos microbiológicos empregados.

A atividade antioxidante foi descrita em cinco artigos (Pieroni *et al.*, 2011; Pasta *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2020; Alexandre *et al.*, 2021; Corrêa *et al.*, 2021) e analgésica (Vasconcelos *et al.*, 2003; Vasconcelos *et al.*, 2006; Quintans-Júnior *et al.*, 2020; Gomes *et al.*, 2021), quatro estudos apresentaram resultados para atividade anti-inflamatória (Vasconcelos *et al.*, 2006; Quintans-Júnior *et al.*, 2020; Gomes *et al.*, 2021; Corrêa *et al.*, 2021); duas pesquisas relataram atividade ansiolítica (Arbos, Nader e Camelo *et al.*, 2021; Alexandre *et al.*, 2021), enquanto os resultados para propriedades anticonvulsivante (Alexandre *et al.*, 2021), antidiabética (Lima *et al.*, 2018) e antiofídica (De Paula *et al.*, 2010), foram relatados em um artigo, cada (Figura 9). As atividades anti-inflamatória e antimicrobiana foram as mais prevalentes.

**Figura 9 - Resultados das atividades farmacológicas mais prevalentes de acordo com os artigos**



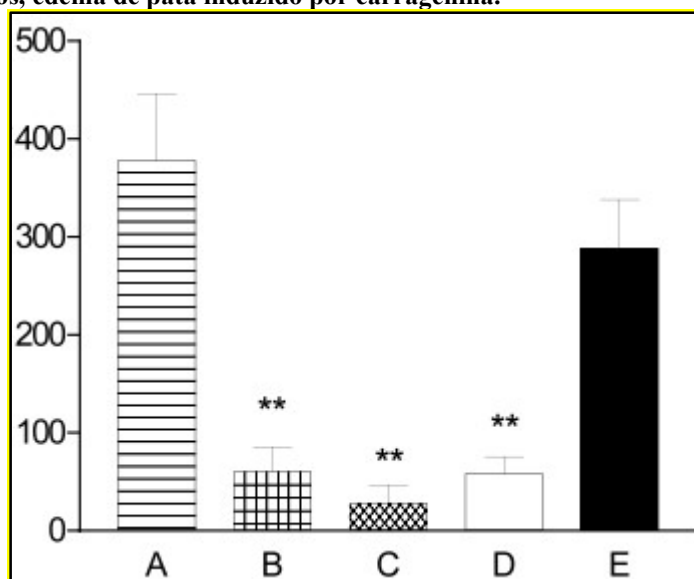
Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

### 5.3.1 Atividade anti-inflamatória

Vasconcelos *et al.*, (2006), avaliaram a atividade anti-inflamatória dos metabólitos ácido ursólico e ácido oleanólico presentes na *M. albicans*, administrados (40 mg/kg) em ratos por via oral, para a verificação da diminuição do edema de pata direita induzido por carragenina e observaram produzindo efeito anti-edematoso, quando administrados individualmente, comparável ao controle com indometacina (10 mg) enquanto a mistura dos dois (também 40 mg/kg), produziu efeito leve.

Na figura 10 é possível observar que o volume do edema diminuiu mais com a administração do ácido oleanólico, ultrapassou até mesmo a indometacina. A indometacina é um anti-inflamatório não esteroide (RAMA *et al.*, 2006)

**Figura 10 - Gráfico retirado do artigo nº 13: Efeitos do ácido ursólico (UA), ácido oleanólico (OA) e a mistura de UA + OA (40 mg/kg) em ratos, edema de pata induzido por carragenina.**



Na vertical tem-se o volume do edema de pata em, e na horizontal as substâncias, em A, o controle negativo com uma solução salina a 10%, em B a indometacina 10mg, C ácido oleanólico, D ácido ursólico e E a mistura de ácido oleanólico e ácido ursólico.

**Fonte:** Vasconcelos *et al.*, (2006)

Quintans-Júnior *et al.*, (2020), realizou a indução de pleurisia por carragenina (100  $\mu$ L de 1% m/v) e injeção intra-articular (4 injeções no joelho de 10  $\mu$ L de ACF (1 mg/mL *Mycobacterium tuberculosis* em óleo de parafina, Sigma, EUA) nos dias 0, 7, 14 e 21 de adjuvante completo de Freund nos camundongos. Para verificação da efetividade da *M. albicans*, foram administrados por via oral doses crescentes do extrato etanólico da planta (50 e 100 mg/kg), dissolvido em água destilada nos camundongos. Em relação a pleurisia, ocorreu a diminuição dos leucócitos no local da inflamação, e em relação ao diâmetro do edema formado no joelho, também houve uma diminuição.

Gomes *et al.*, (2021), avaliaram 9 pacientes com osteoartrite que tomaram 2 cápsulas de *M. albicans* 500 mg ao dia por 30 dias. Outros 7 pacientes também com osteoartrite ficaram como grupo controle e tomaram 1.200 mg/dia de ibuprofeno por via oral. Após os 30 dias

apenas 1 paciente do grupo da *M. albicans* apresentou derrame articular, enquanto do grupo do ibuprofeno, 3 apresentaram. Foi analisado também laboratorialmente as concentrações médias de resistina, adiponectina, leptina, sTNFR1 e sTNFR2 no líquido sinovial do joelho. Houve uma diminuição da adiponectina do grupo do ibuprofeno, enquanto houve aumento dela para o da *M. albicans*, a leptina aumentou para o do ibuprofeno e diminuiu para o da *M. albicans*, também houve diminuição da resistina no grupo da *M. albicans* e em relação a sTNFR1 e sTNFR2, houve uma diminuição para ambos.

A adiponectina, resistina e leptina são adipocitocinas, que tem sua expressão aumentada, pelas células adiposas na obesidade, e estão metabolicamente relacionadas a osteoartrite. Quando ocorre aumento da produção dessas adipocitocinas, há uma interferência na homeostase, conseqüentemente afetando o metabolismo de lipídeos, de glicose, à regulação da pressão arterial, à sensibilidade à insulina, as funções reprodutivas, à formação óssea e a angiogênese. Dessa forma podem ser o fator desencadeante ou agravante da osteoartrite, por meio da degradação direta da articulação ou estimulando o aparecimento de processos inflamatórios (SANTOS; FREITAS; LAMOUNIER, 2008; PACCA *et al.*, 2018).

Os TNFR1 e sTNFR2, são os receptores solúveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que é protagonista nos processos inflamatórios, na regulação imunológica e na apoptose, sendo assim esses receptores são indicativos de infecções e doenças inflamatórias, pois são encontrados em altas concentrações nestes casos (GRZANKA; DAMASIEWICZ-BODZEK; KASPERSKA-ZAJAC, 2019).

Duas adipocitocinas diminuíram seus níveis após o tratamento com a *M. albicans*, além da diminuição dos receptores solúveis do fator de necrose tumoral alfa, o que mostra o quão próximo pode estar de uma efetividade similar a do ibuprofeno, que mostrou diminuição de apenas uma adipocitocina. De forma geral a *M. albicans* diminuiu os escores da dor, o derrame articular e a rigidez do joelho, na maioria dos pacientes estudados.

No estudo de Corrêa *et al.*, (2021), quatro grupos com 5 camundongos cada foram testados, um com a administração na orelha direita de 20  $\mu$ L (2,5 mg orelha<sup>-1</sup> em solução de acetona 70%) do extrato metanólico do fruto da *M. albicans*, outro com indometacina (1 mg orelha<sup>-1</sup>), outro com dexametasona (0,1 mg orelha<sup>-1</sup>) e o grupo controle negativo com 20  $\mu$ L de acetona. Para a verificação do efeito dessas substâncias sobre um edema induzido com a aplicação de 20  $\mu$ L (200  $\mu$ g orelha<sup>-1</sup> em solução de acetona a 70%) de óleo de cróton na orelha. A atividade da mieloperoxidase também foi verificada. Com o tratamento tópico na dose de 2,5 mg/orelha o extrato metanólico do fruto da *M. albicans* reduziu significativamente a intensidade do edema em 58,48%, a indometacina 91,30% e a dexametasona 94,34%. De acordo com o

artigo a diferença entre os medicamentos de referência para a inflamação e o extrato foi não significativo. Em relação a atividade da enzima mieloperoxidase, o extrato metanólico do fruto da *M. albicans* a reduziu em 84,48%, enquanto a indometacina em 84,51% e a dexametasona em 97,64%. A dexametasona é um glicocorticoide, com poder anti-inflamatório (SANTOS *et al.*, 2013).

### 5.3.2 Atividade antimicrobiana

A respeito da atividade antimicrobiana, Cunha *et al.*, (2007) avaliaram metabolitos isolados das folhas de *M. albicans*, os ácidos ursólico e oleanólico, em relação ao controle (gliconato de clorexidina 0,12%), frente aos microrganismos (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*).

O ácido ursólico apresentou uma melhor (CIM) para *Streptococcus sanguinis* (50 µg/mL). O ácido oleanólico apresentou melhor (CIM) para *Enterococcus faecalis* (40 µg/mL), *Streptococcus salivarius* (30 µg/mL), *Streptococcus mitis* (40 µg/mL) e para *Streptococcus mutans* (70 µg/mL). Ambos apresentaram CIM de (50 µg/mL) para *Streptococcus sobrinus*. A mistura dos dois metabolitos, mostrou melhor resultado apenas para a *Streptococcus mitis* (30 µg/mL).

Células esféricas ou ovóides, gram-positivas, caracterizam o gênero *Streptococcus*, essas células se organizam em cadeias ou pares, que podem estar espalhadas no ambiente, como também se proliferar na pele e mucosas de humanos e animais. Sua diversidade de espécies, estão cada vez mais presentes e letais, como resultado da resistência antimicrobiana que vem se desenvolvendo, além da virulência e potencial zoonótico (LANNES-COSTA *et al.*, 2021).

Sua classificação está em conformidade com a morfologia da colônia, hemólise no ágar sangue, reações bioquímicas e de forma mais decisiva, com suas peculiaridades sorológicas. Em relação a hemólise, se tem os grupos  $\alpha$  hemolítico, em que ocorre uma lise incompleta de hemácias, com coloração esverdeada; o  $\beta$  hemolítico causa uma lise completa e no  $\gamma$  não ocorre hemólise. Já para a sorologia são verificados nos carboidratos da parede celular dos grupos de A a V, as diferenças antigênicas e nos estreptococos do grupo B são verificadas as da proteína associada ao pili da parede celular e na cápsula polissacarídica. De forma explícita, algumas espécies, as quais fazem parte desses sorogrupos: *Streptococcus pyogenes* pertence ao A; *Streptococcus agalactiae* ao B; *Streptococcus equisimilis* ao C; as espécies enterocócicas ao grupo D; *Streptococcus anginosus* ao F e G; *Streptococcus salivarius* ao K; *Streptococcus suis* ao R. Os quadros inflamatórios estão relacionados com o desequilíbrio da microbiota bacteriana



normal, ou após uma infecção viral, que mudam as bactérias de sua forma comensal para patogênica, o que ativa os mecanismos de defesa do hospedeiro. A espécie *Streptococcus pyogenes*, por exemplo apresenta uma imunidade específica para ela, um anticorpo, para seu antígeno, que é a proteína M e até mesmo para a toxina eritrogênica que causa a escarlatina, estes anticorpos, podem se tornar persistentes, e para que isso não ocorra, deve-se fazer uma antibioterapia imediata no paciente (PATTERSON, 1996).

No estudo de Celotto *et al.*, (2003) a atividade antimicrobiana do extrato etanólico da *M. albicans* foi avaliada pelo método de disco-difusão em ágar. Os valores (média  $\pm$  desvio padrão) em mm do halo de inibição, demonstraram a sensibilidade dos micro-organismos *Staphylococcus aureus* ( $16,7 \pm 1,53$ ), *Staphylococcus saprophyticus* ( $13,7 \pm 0,58$ ), *Streptococcus agalactiae* ( $11,0 \pm 0,00$ ), *Shigella flexneri* ( $11,7 \pm 1,15$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $15,3 \pm 0,58$ ), e *Candida albicans* ( $19,7 \pm 0,59$ ).

Ainda de acordo com o estudo, os resultados foram promissores para a descoberta de novos antimicrobianos. Fazendo-se uma comparação da média do halo de inibição em (mm), com os valores do Manual de Antibiograma da Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda (2019), o halo de inibição com o valor mais próximo do estudo sobre a *Staphylococcus spp.*, é  $\geq 14$  mm mostrando sensibilidade das bactérias à teicoplanina; para *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico (*Streptococcus agalactiae*) o mais próximo é  $\geq 16$  mm, utilizando ofloxacina; para *Enterobacteriaceae* (*Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*)  $\geq 14$  mm, utilizando a doxiciclina. Para o fungo *Candida albicans* no estudo de Silva *et al* (2016) foi encontrado o valor aproximado de 18 mm, utilizando a anfotericina B.

Costa *et al.*, (2020), avaliaram a atividade antimicrobiana pelo método de disco-difusão, testando os extratos aquoso e etanólico da *M. albicans* sobre as seguintes bactérias enteropatogênicas *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* e *Shiguella flexneri*.

O extrato aquoso não obteve resultado positivo, enquanto o extrato etanólico nas concentrações de 50, 100 e 200 mg/mL, apresentou halos de inibição frente a *Escherichia coli* de 13,86, 14,96 e 17,22 mm, respectivamente; para *Staphylococcus aureus*, inibição de 15,31, 17, 26 e 20,05 mm; para *Shigella flexneri*, 15,66, 17,32 e 18,19 mm e halo de 10,37 mm na concentração de 200 mg/mL para *Salmonella typhimurium*.

A atividade antimicrobiana do extrato etanólico bruto e frações acetato de etila, diclorometano, hexano e aquoso da *M. albicans*, foi avaliada por Tomé *et al.*, (2019) através da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) utilizando o teste de microdiluição seriada em caldo. Para a interpretação dos resultados dos testes de atividade antimicrobiana, foi

utilizado a classificação proposta por Holetz *et al.*, (2002). De acordo com esta classificação, CIM abaixo de 100 µg/mL indica boa atividade inibitória; CIM de 100 a 500 µg/mL indica moderada atividade inibitória; CIM de 500 a 1000 µg/mL indica fraca atividade inibitória; acima de 1000 µg/mL indica ausência de atividade antimicrobiana.

De acordo com a classificação não houve bons resultados da CIM, apenas de moderada atividade inibitória, todos para bactérias gram positivas e na concentração de 500 µg/mL, o extrato etanólico bruto inibiu a *Listeria innocua* (CT) ATCC 33090, a fração acetato de etila inibiu o *Bacillus cereus* ATCC 14579, a *Listeria innocua* (CT) ATCC 33090, a *Listeria innocua* QMG-13, a *Listeria innocua* QMAC-11, a *Listeria monocytogenes* 24AJ3 e a *Listeria monocytogenes* A10, e a fração hexânica também inibiu a *Listeria monocytogenes* A10. Sendo assim, a fração acetato de etila, obtida do extrato etanólico bruto, a que demonstrou inibição de um maior número de bactérias.

No estudo de Alves *et al.*, (2000) foi realizado o ensaio de bioautografia com o fungo *Cladosporium sphaerospermum* e ensaio de disco-difusão em ágar com as bactérias *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Staphylococcus aureus*, para testar a efetividade do extrato metanólico da *M. albicans*.

O extrato metanólico das folhas de *M. albicans*, obteve bons resultados, em que foi classificado como muito ativo, sobre *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, obtendo um halo de inibição (> 18 mm), e ativo para *Bacillus cereus* e *Escherichia coli* com um halo (entre 13-18 mm).

### **5.3.3 Possíveis mecanismos de ação**

#### **5.3.3.1 Antioxidante**

Três estudos, citaram possíveis mecanismos de ação para atividade antioxidante encontrada da *M. albicans*. Pieroni *et al.*, (2011) apresentaram que atividade ocorre, por sequestro de radicais livres; Para Lima *et al.*, (2020) a ação antioxidante se deve a quebra da cadeia de radical livre através da doação de um átomo de hidrogênio (no ensaio de redução férrica/poder antioxidante (FRAP) e de outra forma os compostos de teste de eliminação competem com moléculas de oxigênio, levando à redução da produção de íons nitrito (ensaio de eliminação de óxido nítrico); Corrêa *et al.*, (2021), explicam que o extrato abstrai os radicais por doação de átomos de hidrogênio ou elétrons convertendo-os em espécies não reativas, mais estáveis e encerrando a reação em cadeia de radical livre e também pode quelar íons metálicos, como ferro e cobre, que participam de reações que geram radicais livres.

Tendo como exemplo um dos testes realizados nos estudos, o sequestro do radical DPPH, o mecanismo de ação é o seguinte: A substância teste, que no caso, é o extrato da *M. albicans*, age doando átomos de hidrogênio, reduzindo o DPPH em hidrazina, ocorrendo uma mudança na sua coloração de violeta a amarelo pálido (ALVES *et al.*, 2010).

### 5.3.3.2 Anti-inflamatório

Quatro estudos, citaram possíveis mecanismos de ação para atividade anti-inflamatória encontrada da *M. albicans*, Vasconcelos *et al.*, (2006) relataram que os metabólitos extraídos da planta inibem enzimas da cascata do ácido araquidônico, principalmente a prostaglandina E<sub>2</sub>; Quintans-Júnior *et al.*, (2020) apresentaram como mecanismo de ação, o bloqueio do aumento dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ ; para Lima *et al.*, (2020) ocorreu a redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e Gomes *et al.*, (2021) demonstraram a diminuição dos níveis de adipocitocinas e dos receptores solúveis do TNF- $\alpha$ .

As prostaglandinas derivam dos eicosanoides que fazem parte do grupo dos mediadores inflamatórios, e são liberadas pela ação das ciclo-oxigenases, que derivam do ácido araquidônico, este por sua vez tem origem dos fosfolípidios da membrana celular. As prostaglandinas tem ação vasodilatadora, além de causar febre e dor, sua principal fonte de estímulo para a produção são os mastócitos e basófilos. O TNF- $\alpha$ , IL-6 e a IL-1 $\beta$ , fazem parte de outro grupo dos mediadores inflamatórios, as citocinas. O TNF- $\alpha$  é produzido principalmente por macrófagos, monócitos e linfócitos T, e tem a capacidade de ativar outras citocinas (forte indutor da IL-6), causar transformações metabólicas e hemodinâmicas, induzir o metabolismo muscular e caquexia, além disso possui a capacidade de estimular a liberação de moléculas de adesão, fator ativador de plaquetas, eicosanoides, prostaglandinas E<sub>2</sub>, glicocorticoides, ativar a coagulação e levar a apoptose celular. A IL-6 auxilia na ativação e maturação dos neutrófilos, na diferenciação e manutenção de células *natural killers* e de linfócitos-T citotóxicos e na maturação dos macrófagos, além disso pode causar febre. Pode ser produzida por células como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos e da glia. A IL-1 $\beta$  é capaz de ocasionar inflamação sistêmica por meio do acionamento da ciclo-oxigenase 2, que leva a formação de prostaglandinas E<sub>2</sub> no hipotálamo anterior, gerando febre. Também atua na produção de moléculas de adesão endotelial, óxido nítrico e a substância P (SP). É secretada quando passa por uma metabolização, pela enzima caspase-1, antes disso é uma proteína precursora (Pro-IL-1 $\beta$ ) (CRUVINEL *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2011).

### 5.3.3.3 Antidiabético

O estudo de Lima *et al.*, (2018), mencionou que a atividade antidiabética encontrada da *M. albicans*, se deve a inibição da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B).

A importância da inibição dessa proteína, está relacionada a uma regulação hormonal negativa à insulina, causada aos receptores de insulina e aos substratos dos receptores, que se envolvem na sinalização da insulina, uma desfosforilação, pela sua ação catalisadora (COMBS, 2010).

### 5.3.3.4 Ansiolítico

Para a atividade ansiolítica encontrada da *M. albicans*, Alexandre *et al.*, (2011) apresentaram uma possível relação com receptores gabaérgicos.

Um fator para o desenvolvimento, de epilepsia, dor e ansiedade, é quando ocorre alguma alteração ou deficiência do sistema GABAérgico. O ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), é um importantíssimo neurotransmissor do sistema nervoso central, com função inibitória. Essa inibição ocorre pelo influxo de íons cloreto para dentro da membrana de neurônios, em que estes receptores ionotrópicos do tipo GABA-A estão acoplados, após a ligação do neurotransmissor (WANG; HEINBOCKEL, 2018; VITORAZZO *et al.*, 2021).

## 5.4 Avaliação toxicológica

Seis estudos avaliaram aspectos de toxicidade da *Miconia albicans* (quadro 4) incluindo avaliação de citotoxicidade *in vitro*, e lesão hepática aguda precoce *in vivo*. Dos seis artigos apenas os estudos nº 11, 31 e 21 apresentaram resultados positivos e com efeito de citotoxicidade (Serpeloni *et al.*, 2011; Bomfim *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2020).

De acordo com o Documento de orientação sobre o uso de testes de citotoxicidade para estimar as doses iniciais para testes de toxicidade sistêmica oral aguda (2010), quando processos essenciais para a sobrevivência celular, assim como também sua proliferação e funções são interferidos, tem-se por definição uma citotoxicidade. Dentre os processos essenciais estão a divisão celular, regulação de íons, o metabolismo, síntese, degradação ou a liberação de componentes celulares ou produtos, e a estrutura celular também pode ser afetada, como a membrana e o citoesqueleto.

Quadro 4 - Avaliação de toxicidade da *Miconia albicans*

Nº	Extrato	Metodologia	Efeito	Dose para causar efeito tóxico	Referência
11	Extrato de acetato de etila de folhas.	Ensaio de toxicidade com lixívia de <i>Artemia salina</i> ; Determinação preliminar de citotoxicidade <i>in vitro</i> para células THP-1 com estimulação da formação de corpos apoptóticos e indução da morte celular	Morte do microcrustáceo; Citotoxicidade	Ensaio de toxicidade com lixívia de <i>Artemia salina</i> : CL50 512,7 µg/mL; Determinação preliminar de citotoxicidade <i>in vitro</i> para células THP-1: 100 µg/ml	Bomfim <i>et al.</i> , (2020)
31	Extratos de folhas em clorofórmio e metanol	Ensaio clonogênico com linhagem celular de fibroblastos de pulmão de hamster chinês tratada com concentrações de 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80 e 100 µg/mL dos extratos vegetais.	Citotoxicidade	a partir de 30 µg/mL	Serpeloni <i>et al.</i> , (2011)
20	Extrato etanólico de folhas	Camundongos albinos suíços machos (10) passaram por 25 dias de tratamento. As atividades de AST (Aspartato transaminase) e ALT (Alanina transaminase) foram utilizadas como marcadores bioquímicos.	Não observado	Doses utilizadas no ensaio, não tóxicas.	Quintans-Júnior <i>et al.</i> , (2020)
21	Extratos aquosos e etanólicos de folhas	Teste com <i>Artemia salina</i> , foram testados nauplios; Fragilidade osmótica sobre a membrana de eritrócitos humanos.	Citotoxicidade (Obs.: Não houve no teste de fragilidade osmótica)	Extrato aquoso: 20, 10 e 5 g/L Extrato etanólico 0,5, 1 e 2 g/L	Costa <i>et al.</i> , (2020)
18	Extrato metanólico do fruto	Ensaio de viabilidade celular com células VERO	Não observado	Doses utilizadas no ensaio, não tóxicas.	Corrêa <i>et al.</i> , (2021)
30	Extratos do fruto	Toxicidade em larvas de segundo estágio de <i>A. salina</i> e CL 50 calculada usando o método probit.	Não observado	Doses utilizadas no ensaio, não tóxicas.	Alves <i>et al.</i> , (2000)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

As metodologias utilizadas nos ensaios que obtiveram resultados positivos foram, o ensaio de toxicidade em *Artemia salina*; determinação preliminar de citotoxicidade *in vitro* para células THP-1 e o ensaio clonogênico com linhagem celular de fibroblastos de pulmão.

A *Artemia salina*, é um microcrustáceo, presente em água salgada, sendo frequentemente utilizado em ensaios de toxicidade aguda com a Concentração Letal para 50% da população teste (CL50) dos compostos bioativos em extratos de plantas, pela sua praticidade e baixo custo. Os resultados que têm exibido de toxicidade, são bons, para correlacioná-los com a atividade citotóxica contra tumores humanos. O ensaio com *A. salina*, se enquadra nos ensaios

que avaliam a letalidade em organismos simples (SILVA *et al.*, 2015; MARTINS *et al.*, 2021). As células TPH-1 são derivadas do sangue periférico de um caso infantil de leucemia monocítica aguda do subtipo M5, elas são uma linha celular semelhante a monócitos que foram imortalizados espontaneamente. Estas células são importantes na investigação da estrutura e da função de monócitos na saúde e na doença. O ensaio com as células TPH-1, se enquadra nos ensaios que avaliam a viabilidade celular (BOSSHART; HEINZELMANN, 2016). O ensaio clonogênico avalia a proliferação celular, faz a análise de um efeito biológico mais amplo, uma interferência na reprodução, através da morte celular. Ele tem como foco ver a aptidão de uma única célula em se tornar uma colônia (FRANCHI *et al.*, 2012).

No estudo de Bonfim *et al.*, (2020), o ensaio com *A. salina* categorizou os extratos da seguinte forma: CL (Concentração letal média)  $50 > 1000 \mu\text{g/mL}$  não são tóxicos;  $CL_{50} > 500 \mu\text{g/mL}$  são de baixa toxicidade;  $CL_{50}$  entre 500 e  $100 \mu\text{g/mL}$  são moderadamente tóxicos; e  $CL_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$  são altamente tóxicos. E o extrato de acetato de etila da *M. albicans*, apresentou frente a *A. salina*, uma concentração letal média entre 500 e  $100 \mu\text{g/mL}$ , de  $512,7 \mu\text{g/mL}$ , sendo assim considerado moderadamente tóxico. Segundo Minho, Gaspar e Domingues (2016), a concentração letal média, corresponde a uma concentração que leva à morte de 50% de indivíduos em um determinado tempo, que pode ser de um produto químico no ar ou na água. Em relação ao ensaio com as células TPH-1, no estudo foi citado a concentração em que o extrato estava de  $100 \mu\text{g/mL}$  e como resultado foi esclarecido que houve a estimulação para se formar corpos apoptóticos, para a indução de morte celular.

Serpeloni *et al.*, (2011) realizaram o ensaio clonogênico, a partir da concentração de  $30 \mu\text{g/mL}$ , já começaram a surgir efeitos citotóxicos do extrato metanólico em comparação com o controle negativo (água destilada), as concentrações que não apresentaram efeito foram as de 5, 10 e  $20 \mu\text{g/mL}$ .

No ensaio com *A. salina*, realizado por Costa *et al.* (2020), em que se utilizou 40 mL do extrato aquoso nas concentrações de 5, 10 e  $20 \text{ g/mL}$  e 0,001, 0,002 e  $0,004 \text{ mg/mL}$  do extrato etanólico, foram testados em 10 náuplios (De acordo com o estudo de Pontes e Andreatta (2003) são o estágio larval do microcrustáceo). Após 48h do contato entre os náuplios e o extrato aquoso ocorreu a morte de todos os náuplios, em todas as concentrações, já com o extrato etanólico, a morte de todos ocorreu após 72h em todas as concentrações. Mostrando que o extrato aquoso apresentou uma maior toxicidade em relação ao etanólico. Entretanto, o valor

numérico das concentrações do extrato aquoso em relação ao etanólico, é maior, o que pode explicar o resultado obtido.

### 5.5 Disponibilidade e registro da planta

As informações são um pouco escassas em relação ao registro na ANVISA da *M. albicans*, nenhum documento de registro foi encontrado. O site da ANVISA, disponibiliza uma lista nomeada de Produtos Tradicionais Fitoterápicos passíveis de notificação de acordo com a 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021), e nesta lista não consta a *M. albicans*. Em 16 de fevereiro de 2017, a ANVISA publicou a resolução RE nº 400, pela qual se estabeleceu a proibição da divulgação, fabricação, distribuição, comercialização e o uso do produto “canela velha”, como medida de interesse sanitário em todo o território nacional, em que neste produto, continha a planta *M. albicans*, na forma desidratada e triturada. O problema é que o produto estava sem registro, notificação ou cadastro na ANVISA. Ainda de acordo com a ANVISA (2020), aqueles fitoterápicos que forem manipulados em farmácias de manipulação autorizadas pela agência, não precisam de registro, mas devem ser prescritos por profissionais habilitados.

Por meio de pesquisa em sites de vendas na internet, foram encontrados, diversas ofertas de produtos à base de *M. albicans*, como as folhas desidratadas e cápsulas, que são vendidos normalmente sem registro. A descrição de alguns exemplos de produtos disponíveis para comercialização encontra-se no Quadro 5.

Nas descrições apresentadas sobre os produtos, geralmente, é apresentada alegação de isenção de registro de acordo com alguma resolução da ANVISA, entre as RDC nº 27 de 6 de agosto de 2010 anexo I ou a sua atualização que é a RDC nº 240 de 26 de julho de 2018 anexo I. Ambas as resoluções dispõem sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário, e dispensam o registro dos alimentos ou embalagens de diversas categorias, entres as quais o chá. Desta forma, os produtos à base da *M. albicans*, são comercializados como se fossem alimentos, segundo a interpretação das referidas resoluções.

Contudo, a ANVISA apresenta o regulamento técnico específico, o qual define chá como produto constituído de uma ou mais partes de espécie(s) vegetal(is) inteira(s), fragmentada(s) ou moída(s), com ou sem fermentação, tostada(s) ou não, constantes de Regulamento Técnico de Espécies Vegetais para o Preparo de Chás (RDC nº 267/2005), podendo o produto ser adicionado de aroma e ou especiaria para conferir aroma e ou sabor. O mesmo regulamento estabelece que não é permitida qualquer informação que atribua indicação medicamentosa ou terapêutica (prevenção, tratamento e ou cura) ou indicações para lactentes

no rótulo e excluem as espécies vegetais com finalidade medicamentosa e ou terapêutica (RDC 267, 2005; RDC 277, 2005).


Vale observar que até o final desta pesquisa a *Miconia albicans* não consta na lista de espécies vegetais para preparo de chás (como alimento), lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado.

De acordo com a Instrução Normativa nº 4 (2014), os chás medicinais poderão ser notificados como Produto Tradicional Fitoterápico. Para tanto, deve apresentar comprovação de segurança e efetividade pela demonstração do tempo de uso na literatura técnico-científica e apresentar requisitos de qualidade para serem disponibilizados ao consumo.

Os resultados encontrados neste levantamento bibliográfico, mostraram-se importantes para a construção do conhecimento sobre a planta medicinal em questão e podem contribuir para a verificação da tradicionalidade do uso de *Miconia albicans*, embora, estudos clínicos sejam ainda escassos na literatura científica.





**Quadro 5 – Produtos à base de *M. albicans* comercializados na internet**

Imagem	Descrição
	<p>Suplemento Alimentar 100% Natural            Apresentação: Em cápsulas de 500 mg.            Composição: em pó            Validade do Produto: 2 anos</p> <p><b>MODO SUGERIDO DE USAR:</b>            1 cápsula após o café            1 cápsula após o almoço            1 cápsula após o jantar  <b>OBS:</b> Ingerir com bastante água.</p> <p><b>BENEFÍCIOS DO PRODUTO:</b>            Além de auxiliar no tratamento da artrose, a canela-de-velho também é utilizada para outras finalidades e traz outros benefícios para a saúde.            Ela é utilizada para aliviar dores provenientes de outros tipos de inflamações além das articulares, como: Torcicolos; Tendinites; Reumatismos; Bursites; Torções nos pés; Hérnias de disco; Dores na coluna;            A planta também é benéfica para os diabéticos, já que ajuda a reduzir a taxa glicêmica e atua como um purificador do sangue, visto que combate os radicais livres. Também atua como tônico digestivo, agindo contra doenças estomacais e intestinais como diarreia, gastrite, etc. e atua como potente estimulante sexual.            Possui as seguintes propriedades: analgésicas – capazes de combater dores; Antifúngicas; Antimutagênicas; Antimicrobianas; Hepatoprotetoras; Tônica digestiva. No entanto, a sua principal aplicação é em decorrência da capacidade anti-inflamatória que a planta possui.</p> <p>Produto 100% puro. Pote lacrado para sua segurança.</p> <p>“Crianças com menos de 12 anos, gestantes, nutrizes (mães que amamentam), idosos e portadores de enfermidades devem consultar o médico ou nutricionista antes de consumir este produto”.</p> <p><b>Produto Liberado para Comercialização</b>  <b>"ANVISA: ISENTO conforme resolução RDC 240/2018"</b></p>

Continua...

...Continuação


**Quadro 5 – Produtos à base de *M. albicans* comercializados na internet**

	<p>Canela de Velho  Nome Científico: <i>Miconia albicans</i>  Nomes Populares: Quaresmeira-de-flor-branca, Canela-de-velho.  Origem: Nordeste Brasileiro  Sugestão de Uso: 1 Colher de Sopa para 300ml de água fervendo. Deixar 15 minutos em infusão. Tomar até 3 vezes por dia.  Validade: 24 meses  Conteúdo: Folha Canela de Velho Desidratada.  Contém: 100g  <b>ANVISA: Registro ISENTO conforme resolução RDC 27 de 06 de agosto de 2010 anexo I.</b></p>
	<p>Canela de Velho em gotas concentrado 100 mL.</p> <p>Indicação terapêutica: Artrose; Artrite reumatoide; Tendinite; Redução de dor nas articulações; Torcicolo; Bursite; Dores de colunas; Hérnia de disco; Redução de radicais livres; Redução da inflamação das articulações; Purificação do sangue; Dores de estômago causado por inúmeras doenças; Problemas intestinais.</p> <p>Propriedade terapêutica: Antitumoral; Antioxidante; Antimutagênica; Anti-inflamatória; Tônica digestiva; Antimicrobiana; Hepatoprotetora.</p> <p>Partes usadas: Folhas e galhos após secagem...  Princípio ativo: Flavonóides; Compostos triterpênicos; Ácido ursólico; Ácido oleanólico..  Forma de usar: Tome 20 gotas com um pouco de água após as refeições e antes de deitar.</p>

Continua...

...Continuação

**Quadro 5 – Produtos à base de *M. albicans* comercializados na internet**

	<p>Canela De Velho 500 mL</p> <p><b>BENEFÍCIOS:</b> Tratamento da Artrose; Purificação Sanguínea; Controle do diabetes; Alívio de Dores; Tratamentos Terapêuticos; Estimulante Sexual; Digestão; Saúde em Geral</p> <p><b>Sugestão de uso:</b> Ingerir 1 a 2 colheres 3 vezes ao dia.</p> <p><b>Conservação:</b> Após aberto, manter a embalagem bem fechada e armazenar em local fresco, seco (15° a 25°) e ao abrigo de luz.</p> <p><b>Produto lacrado para sua proteção. Não utilizar em caso de violação. Manter fora do alcance de crianças.</b></p> <p><b>Advertência:</b> Gestantes, idosos, crianças, lactantes e pessoas que apresentam doenças ou alterações fisiológicas, somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionista ou médico.</p> <p><b>"ISENTO conforme resolução RDC 27 de 06 de agosto de 2010 anexo I."</b></p>

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2022

## 6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, os dados levantados na literatura científica a respeito da *Miconia albicans* até o momento revelaram que:

- Uso popular da *M. albicans* relaciona-se majoritariamente às condições relacionadas a dores articulares como artrite, artrose e dor na coluna/costas, e a parte prevalente da planta utilizada são as folhas, preparadas para uso interno principalmente na forma de chá (infusão ou decocção), e para uso externo na forma de banho e unguento para massagem;
- Os metabólitos secundários citados estão os compostos fenólicos dentre os quais flavonoides, com visibilidade para a quercetina, e terpenos com destaque para os triterpenos, com visibilidade para as saponinas e o ácido ursólico;
- Entre as atividades farmacológicas investigadas encontram-se: anti-inflamatória antimicrobiana, seguido de antioxidante, ansiolítica, anticonvulsivante, analgésica, antidiabética e propriedades antifúngicas;
- A ação antioxidante pode estar ligada ao sequestro de radicais livres, quelação de íons metálicos e o poder de redução; para a atividade anti-inflamatória a inibição de enzimas da cascata do ácido araquidônico, principalmente a prostaglandina E2, bloqueio do aumento dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e a diminuição dos níveis de adipocitocinas e dos receptores solúveis do TNF- $\alpha$ ; para a atividade antidiabética inibição da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) e para a ansiolítica relação com os receptores gabaérgicos, e
- Apresentou potencial tóxico frente os ensaios de *Artemia salina*, citotoxicidade *in vitro* para células THP-1 e o ensaio clonogênico com linhagem celular de fibroblastos de pulmão.
- Não foi encontrado registro na ANVISA, entretanto apresentou uma fácil disponibilidade para o consumo.

Assim, a literatura aponta para a necessidade de mais estudos e ensaios em relação a planta, para evitar um consumo inadequado, e explorar o potencial terapêutico de forma segura e eficaz, seja para uso popular, ou desenvolvimento de novos medicamentos, pois demonstrou resultados promissores.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2014**. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Disponível em: <<https://www.ufpb.br/nepfhf/contents/documentos/resolucoes/fitoterapia/guia-de-orientacao-para-registro-de-medicamento-fitoterapico/view>> , Acesso em: 11 de fevereiro de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 240, de 26 de julho de 2018**. Altera a Resolução - RDC nº 27, de 6 de agosto de 2010, que dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/07/2018&jornal=515&pagina=96>> , Acesso em: 26 de janeiro de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 27, de 6 de agosto de 2010**. Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-27-de-6-de-agosto-de-2010.pdf/view>> , Acesso em: 26 de janeiro de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 400, de 16 de fevereiro de 2017**. Determina, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a proibição da fabricação, distribuição, divulgação, comercialização e uso do produto canela velha. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=241&data=17/02/2017>> , Acesso em: 24 de janeiro de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 90/2004, de 16 de março de 2004**. Determina a publicação do guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. Disponível em: <[http://crfce.org.br/wp-content/uploads/2018/09/RE-n%C2%BA-90-de-16\\_03\\_2004..pdf](http://crfce.org.br/wp-content/uploads/2018/09/RE-n%C2%BA-90-de-16_03_2004..pdf)> , Acesso em: 30 de junho de 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29200>> , Acesso em: 11 de fevereiro de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 277, de 22 de setembro de 2005**. Dispõe sobre o Regulamento técnico para café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/27643>> Acesso em: 11 de fevereiro de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 267, de 22 de setembro de 2005**. Dispõe sobre o Regulamento técnico de espécies vegetais para preparo de

chás. Disponível em: < <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/27626>> , Acesso em: 11 de fevereiro de 2022.

ALBUQUERQUE, U. P.; MONTEIRO, J. M.; RAMOS, M. A.; AMORIM, E. L. C. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 76-91, 2007.

ALCANTARA, R. G. L.; JOAQUIM, R. H. V. T.; SAMPAIO, S. F. Plantas medicinais: o conhecimento e uso popular. **Revista de Atenção Primária à Saúde**, v. 18, n. 4, p. 470-482, 2015.

ALEXANDRE, A. V.; CASTRO, F. M.; BATISTA, F. L. A.; SANTOS, S. A. A. R.; MENDES, F. R. S.; GONÇALVES, N. G. G.; MONTEIRO-MOREIRA, A. C. O.; SOUZA, A. S. Q.; CANUTO, K. M.; MAGALHÃES, F. E. A.; CAMPOS, A. R. Chemical profile and anxiolytic- and anticonvulsant-like effects of *Miconia albicans* (Sw.) Triana (*Melastomataceae*) leaves in adult zebrafish. **Pharmacognosy Magazine**, v. 17, n. 73, p. 146-153, 2021.

ALVES, C. Q.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; BAHIA, M. V.; AGUIAR, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2202-2210, 2010.

ALVES, T. M. A.; SILVA, A. F.; BRANDÃO, M.; GRANDI, T. S. M.; SMÂNIA, E. F. A.; JÚNIOR, A. S.; ZANI, C. L. Biological screening of brazilian medicinal plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, n. 3, p. 367-373, 2000.

ARBOS, K.; NADER, J. K. S.; CAMELO, E. N. L. Atividade ansiolítica de extrato das folhas de *Miconia albicans*. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 2, n. 3, p. 221-232, 2021.

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

ASSIS, D. C. M.; FERREIRA, P. G. C. S.; SANTOS, A. S. Riscos e benefícios da automedicação por plantas medicinais. **Revista Mosaicum**, v. 10, n. 20, p. 152-164, 2014.

AZEVEDO, C.; MOURA, C. C.; CORRÊA, H. P.; MATA, L. R. F.; CHAVES, E. C. L.; CHIANCA, T. C. M. Práticas integrativas e complementares no âmbito da enfermagem: aspectos legais e panorama acadêmico assistencial. **Escola Anna Nery**, v. 23, n. 2, p. 1-9, 2019.

BADKE, M. R.; SOMAVILLA, C. A.; HEISLER, E. V.; ANDRADE, A.; BUDÓ, M. L. D.; GARLET, T. M. B. Saber popular: uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 6, n. 2, p. 225-234, 2016.

BALBINOT, S.; VELASQUEZ, P. G.; DÜSMAN, E. Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro – Paraná. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 4, p. 632-638, 2013.

BARBOSA, K. R.; WINKE, L. O. L.; LUZ, M. L. G. S.; LUZ, C. A. S.; GADOTTI, G. I.; GOMES, M. C.; NAVROSKI, R. Análise econômica de indústria de extração de óleos

essenciais a partir de frutas cítricas. **Revista técnico-científica do CREA-PR**, v. 7, n. 9, p. 1-11, 2017.

BETTEGA, P. V. C.; CZLUSNIAK, G. R.; PIVA, R.; NAMBA, E. L.; RIBAS, C. R.; GRÉGIO, A. M. T.; ROSA, E. A. R. Fitoterapia: dos canteiros ao balcão da farmácia. **Archives of Oral Research**, v. 7, n. 1, p. 89-97, 2011.

BEZERRA, K. G. O.; SILVA, I. G. S.; ALMEIDA, F. C. G.; RUFINO, R. D.; SARUBBO, L. A. Plant-derived biosurfactants: Extraction, characteristics and properties for application in cosmetics. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 34, p. 1-10, 2021.

BISWAS, T.; DWIVEDI, U. N. Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, in vitro production, and pharmacological relevance. **Protoplasma**, v. 256, n. 6, p. 1463–1486, 2019.

BOLSON, M.; HEFLER, S. R.; CHAVES, E. I. D.; JUNIOR, A. G.; CARDOZO JUNIOR, E. L. C. Ethno-medicinal study of plants used for treatment of human ailments, with residents of the surrounding region of forest fragments of Paraná, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 161, p. 1-10, 2015.

BOMFIM, E. M. S.; SANTOS, T. G.; CARNEIRO, A. S. O.; SILVA, M. C.; MARQUES, E. J.; VALE, V. L. C. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities and chemical profile of species of *Miconia* Ruiz & Pav., *Clidemia* D. Don and *Tibouchina* Aubl. (Melastomataceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 14, n. 1, p. 1-6, 2020.

BOSSHART, H.; HEINZELMANN, M. Células THP-1 como modelo para monócitos humanos. **Annals of Translational Medicine**, v. 4, n. 21, p. 1-4, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos>> , Acesso em: 24 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Produtos tradicionais fitoterápicos passíveis de notificação de acordo com as formulações publicadas na 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/fitoterapicos-dinamizados-e-especificos/informes/fitoterapicos/texto-tecnico-estatico-para-publicar-na-pagina-da-area.pdf>> , Acesso em: 24 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 866, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2010/prt0886\\_20\\_04\\_2010.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2010/prt0886_20_04_2010.html)>, Acesso em: 20 de maio de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília, 2016. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/programa-de-fitoterapico-e-plantas-mediciniais>>, Acesso em: 12 de maio de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília, 2009. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa\\_nacional\\_plantas\\_medicinais\\_fitoterapicos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf)>, Acesso em: 12 de maio de 2021.

CAMANHO, G. L. Artrose medial do joelho: Uma patologia de evolução progressiva. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 56, n. 2, p. 133-137, 2021.

CAMPOS, S. C. *et al.* Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 373-382, 2016.

CARVALHO, J. L. S.; NÓBREGA, M. P. S. S. Práticas integrativas e complementares como recurso de saúde mental na Atenção Básica. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 38, n. 04, p. 1-9, 2017.

CARVALHO, M. J.; OLIVEIRA, A. L.; PEDROSA, S. S.; PINTADO, M.; MADUREIRA, A. R. Potential of sugarcane extracts as cosmetic and skincare ingredients. **Industrial Crops and Products**, v. 169, p. 1-10, 2021.

CELOTTO, A. C.; NAZARIO, D. P.; SPESSOTO, M. A.; MARTINS, C. H. G.; CUNHA, W. R. Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of crude extracts of three *Miconia* species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, n. 4, p. 339-340, 2003.

CHIN, A. L.; VICENTE, A. F.; LOURENÇO, O. Consumo de produtos naturais e suplementos alimentares numa Unidade de Saúde Familiar: estudo exploratório. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 35, n. 1, p. 30-36, 2019.

COMBS, A. P. Avanços recentes na descoberta de inibidores competitivos de proteína tirosina fosfatase 1B para o Tratamento de Diabetes, Obesidade e Câncer. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 6, p. 2333-2344, 2010.

CORRÊA, J. G. S.; BIANCHIN, M.; LOPES, A. P.; SILVA, E.; AMES, F. Q.; POMINI, A. M.; CARPES, S. T.; RINALDI, J. C.; MELO, R. C.; KIOSHIMA, E. S.; BERSANI-AMADO, C. A.; PILAU, E. J.; CARVALHO, J. E.; RUIZ, A. L. T. G.; VISENTAINER, J. V.; SANTIN, S. M. O. Chemical profile, antioxidant and anti-inflammatory properties of *Miconia albicans* (Sw.) Triana (Melastomataceae) fruits extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 273, p. 1-14, 2021.

COSTA, I. V.; FARISCO, F.; GANDOLFI, P. E.; MORAIS, E. R. Ethnopharmacological study of medicinal plants used by population in district of Travessão De Minas, Minas Gerais. **International Journal of Herbal Medicine**, v. 9, n. 1, p. 127-139, 2021.

COSTA, R. F.; SILVA, R. C. A.; OLIVEIRA, A. I. T.; MIRANDA, W. L.; PIMENTA, R. S.; SILVA, J. F. M. Avaliação antimicrobiana e toxicológica dos extratos bruto aquoso e etanólico das folhas da *Miconia albicans* (sw.) Triana sobre patógenos de origem alimentar. **Diálogos sobre fitoterapia**, cap. 4, p. 45-56, 2020.

CREVELIN, E. J.; TURATTI, I. C. C.; CROTTI, A. E. M.; VENEZIANI, R. C. S.; LOPES, J. L. C.; LOPES, N. P.; CUNHA, W. R. Identification of biologically active triterpenes and sterols present in hexane extracts from *Miconia* species using high-resolution gas chromatography. **Biomedical Chromatography**, v. 20, n. 8, p. 827-830, 2006.

CRUVINEL, W. M.; JÚNIOR, D. M.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da



imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-461, 2010.

CUNHA, L. C. S.; SILVA, M. L. A.; FURTADO, N. A. J. C.; VINHÓLIS, A. H. C.; MARTINS, C. H.; FILHO, A. A. S.; CUNHA, W. R. Antibacterial activity of triterpene acids and semi-synthetic derivatives against oral pathogens. **Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences**, v. 62, n. (9-10), p. 668–672, 2007.

DE PAULA, R. C.; SANCHEZ, E. F.; COSTA, T. R.; MARTINS, C. H. G.; PEREIRA, P. S.; LOURENÇO, M. V.; SOARES, A. M.; FULY, A. L. Antiophidian properties of plant extracts against *Lachesis muta* venom. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 16, n. 2, p. 311-323, 2010.

DEL RÉ, P. V.; JORGE, N. Especiarias como antioxidantes naturais: aplicações em alimentos e implicação na saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 2, p. 389-399, 2012.

DIAS, N. S.; LIMA, A. R. A.; PEREIRA, G. M.; SOUSA, J. B.; LOPES, L. B.; HECK, R. M. Oficina da universidade aberta da pessoa idosa: compartilhando saberes sobre plantas mediciniais. **Brazilian Journal of health Review**, v. 2, n. 6, p. 6167-6174, 2019.

DOS SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.

DRASAR, P. B.; KHRIPACH, V. A. Growing Importance of Natural Products Research. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 1-2, 2019.

DUARTE, M. C. T. Atividade Antimicrobiana de Plantas Mediciniais e Aromáticas Utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência**, n. 7, 2006.

EKIERT, H. M.; SZOPA, A. Biological Activities of Natural Products. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 1-7, 2020.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2014.

FERNANDES, D. A. Levantamento de plantas tóxicas e potencialmente tóxicas cultivadas no município de Cuité-PB. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Bacharelado em Farmácia – Centro de Educação e Saúde – Universidade Federal de Campina Grande. 2014.

FERREIRA, M. M.; ZAMITH, H. P. S.; ABRANTES, S. Astaxantina: seu uso como corante natural alimentício. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 73, n. 1, p. 1-8, 2014.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; JUNIOR, G. D. G. A Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 381-400, 2014.

FIOCRUZ. Curso: Introdução à gestão da inovação em medicamentos da biodiversidade. **Módulo 4: Desenvolvimento tecnológico em fitomedicamentos**. 2021. Disponível em: <[https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/produo\\_de\\_fitofrmacos\\_e\\_de\\_medicamentos\\_fitoterpicos\\_um\\_panorama.html](https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/produo_de_fitofrmacos_e_de_medicamentos_fitoterpicos_um_panorama.html)>, Acesso em: 24 de maio de 2021.

- FIRMO, W. C. A.; MENEZES, V. J. M.; PASSOS, C. E. C.; DIAS, C. N.; ALVES, L. P. L.; DIAS, I. C. L.; NETO, M. S.; OLEA, R. S. G. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cadernos de pesquisa**, v. 18, n. especial, p. 90-95, 2011.
- FRANCHI, L. P.; SANTOS, R. A.; MATSUBARA, E. Y.; LIMA, J.C.; ROSOLEN, J. M.; TAKAHASHI, C. S. Citotoxicidade e genotoxicidade de nanotubos de carbono. **Química nova**, v. 35, n. 3, p. 571-580, 2012.
- GADELHA, C. S.; JUNIOR, V. M. P.; BEZERRA, K. K. S.; PEREIRA, M. B. B.; MARACAJÁ, P. B. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, p. 208-212, 2013.
- GALO, G. T.; LIMA, A. C. S.; MACHADO, K. M.; VIEIRA, L. B.; MARTINS, V. C.; FERREIRA, N. L.; LUCARINI, A. C. Estudo da extração da quercetina a partir da cebola roxa (*Allium cepa* L.) e seu uso como conservante alimentar natural. **The Journal of Engineering and Exact Sciences**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2018.
- GIMENEZ, V. M. M.; SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R.; JANUARIO, A. H.; COSTA, E. J. X.; PAULETTI, P. M. Influence of environmental, geographic, and seasonal variations in the chemical composition of *Miconia* species from Cerrado. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 91, p. 1-14, 2020.
- GOMES, T.; SOUZA, J.; SOMERLATE, L. C.; MENDONÇA, V. A.; LIMA, N. M.; CARLI, G. P.; CASTRO, S.; DE JESUS A S ANDRADE, T.; DIAS, J.; OLIVEIRA, M.; ALVES, C.; CARLI, A. P. *Miconia albicans* and *Curcuma longa* herbal medicines positively modulate joint pain, function and inflammation in patients with osteoarthritis: a clinical study. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 377-391, 2021.
- GONZÁLEZ, E. A. P. Tamizaje químico y evaluación de la actividad antioxidante de hojas y frutos de tres especies del género *Miconia* (melastomataceae). **Revista Ciencia: Desarrollo e Innovación**, v. 2, n. 1, p. 43-48, 2016.
- GRZANKA, R.; DAMASIEWICZ-BODZEK, A.; KASPERSKA-ZAJAC, A. Tumor necrosis factor-alpha and Fas/Fas ligand signaling pathways in chronic spontaneous urticaria. **Allergy, asthma, and clinical immunology: Official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**, v. 15, n. 15, p. 1-9, 2019.
- HAMANN, B.; WINTER, E. M. S.; SILBERT, D. A.; MICKE, G. A.; VITALI, L.; TENFEN, A.; ZIMMERMANN, L. A. Caracterização dos compostos fenólicos, avaliação da toxicidade e análise da qualidade de amostras de chá de *Miconia albicans*. **Revista Fitos**, v. 14, n. 4, p. 450-461, 2020.
- HASHMI, J. A. Placebo Effect: Theory, Mechanisms and Teleological Roots. **International Review of Neurobiology**, v. 139, p. 233-253, 2018.
- HIEBL, V.; LADURNER, A.; LATKOLIK, S.; DIRSCH, V. M. Natural products as modulators of the nuclear receptors and metabolic sensors LXR, FXR and RXR. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 6, p. 1657-1698, 2018.
- HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment

of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HOLZMANN, I.; DALMAGRO, A. P.; CAZARIN, C. A.; ZIMATH, P. L.; DE SOUZA, M. M. Envolvimento das vias de sinalização celular no efeito tipo-antidepressivo da quercetina em camundongos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 4082-4090, 2020.

JINHUA, W. Ursolic acid: Pharmacokinetics process in vitro and in vivo, a mini review. **Archiv der Pharmazie**, v. 352, n. 3, p. 1-5, 2019.

LABORCLIN PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA. Manual de Antibiograma: Manual elaborado pela equipe técnica da Laborclin destinado à orientação para execução do teste de sensibilidade a antimicrobianos, segundo o CLSI/2019. 2019. Disponível em: <[https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/Manual\\_antibiograma\\_2019.pdf](https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/Manual_antibiograma_2019.pdf)> , Acesso em: 16 de janeiro de 2022.

LANNES-COSTA, P. S.; DE OLIVEIRA, J.; DA SILVA SANTOS, G.; NAGAO, P. E. A current review of pathogenicity determinants of *Streptococcus* sp. **Journal of applied microbiology**, v. 131, n. 4, p. 1600–1620, 2021.

LEITÃO, F.; LEITÃO, S. G.; FONSECA-KRUEL, V. S.; SILVA, I. M.; MARTINS, K. Medicinal plants traded in the open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil: an overview on their botanical diversity and toxicological potential. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 2, p. 225-247, 2014.

LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R. O. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v 41, p. 1-9, 2021.

LIMA, R. C. L.; KONGSTAD, K. T.; KATO, L.; JOSÉ DAS SILVA, M.; FRANZYK, H.; STAERK, D. High-resolution PTP1B inhibition profiling combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for identification of PTP1B inhibitors from *Miconia albicans*. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 1-13, 2018.

LIMA, S. C. S.; ARRUDA, G. O.; RENOVATO, R. D.; ALVARENGA, M. R. M. Representações e usos de plantas medicinais por homens idosos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 4, p. 1-8, 2012.

LIMA, T. C.; MATOS, S. S.; CARVALHO, T. F.; SILVEIRA-FILHO, A. J.; COUTO, L. P. S. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; QUINTANS, J. S. S.; SILVA, A. M. O.; HEIMFARTH, L.; PASSOS, F. R. S.; GANDHI, S. R.; LIMA, B. S.; SILVA, F. A. Evidence for the involvement of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in anti-inflammatory effect and antioxidative stress profile of the standardized dried extract from *Miconia albicans* Sw. (Triana) Leaves (Melastomataceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 259, p. 1-14, 2020.

MACEDO, R. B. V.; KAKEHASI, A. M.; ANDRADE, M. V. M. Ação da IL33 na artrite reumatoide: contribuição para a fisiopatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 5, p. 451-457, 2016.

MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. **Revista Uningá Review**, v. 24, n. 1, p. 1-6, 2015.

MARTEL-PELLETIER, J.; BARR, A. J.; CICUTTINI, F. M.; CONAGHAN, P. G.; COOPER, C.; GOLDRING, M. B.; GOLDRING, S. R.; JONES, G.; TEICHTAHL, A. J.; PELLETIER, J. Osteoarthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 16072, p. 1-18, 2016.

MARTINS, A. C. R.; COSTA, J. K. N.; HERBERT, A.; FARIAS, F. R. S.; REZENDE, M.; JUNIOR, V. A. K.; GEUS, J. L. Avaliação da toxicidade das tinturas de aroeira e de romã através do bioensaio com *Artemia salina*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. 1-9, 2021.

MINHO, A. P.; GASPAR, E. B.; DOMINGUES, R. Guia Prático para Determinação de Curva Dose-Resposta e Concentração Letal em Bioensaios com Extratos Vegetais.

**Comunicado técnico**, v. 93, n. 1, p. 1-9, 2016. Disponível em:

<<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/172038/1/Comunicado-Tecnico-n-93.pdf>> , Acesso em: 23 de janeiro de 2022.

MLALA, S.; OYEDEJI, A. O.; GONDWE, M.; OYEDEJI, O. O. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. **Molecules**, v. 24, n. 15, p. 1-15, 2019.

MONTES, S. S.; SANTANA NETA, L. G. S.; CRUZ, R. S. Óleos essenciais em embalagens para alimentos – revisão de literatura de 2000 a 2012. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v. 5, n. ½, p. 1-11, 2013.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S.; BERTOLO, M. B.; FREITAS, M. V. C.; SILVA, N. A.; LOUZADA-JUNIOR, P.; GIORGI, R. D. N.; LIMA, R. A. C.; KAIRALLA, R. A.; KAWASSAKI, A. M.; BERNARDO, W. M.; PINHEIRO, G. R. C. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 2, p. 141-157, 2013.

NAGAYOSHI, B. A.; LOURENÇÃO, L. G.; KABAYOSE, Y. N. S.; PAULA, P. M. S.; MIYAZAKI, M. C. O. S. Artrite reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 1, p. 45-54, 2018.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

NG, Y. P.; OR, T. C.; IP, N. Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. **Neurochemistry international**, v. 89, p. 260–270, 2015.

OECD. Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for 479 acute oral systemic toxicity tests, n. 129, Anexo 1, pg. 37, 2010. Disponível em: <<https://ntp.niehs.nih.gov/iccvm/suppdocs/feddocs/oecd/oecd-gd129.pdf>> , Acesso em: 22 de janeiro de 2022.

OLIVEIRA, A. C. B. *et al.* Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 2, p. 244-249, 2013.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMÃO, R. Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.

- OLIVEIRA, G. L.; RODRIGUES, C. J.; SANTOS, P. O.; SILVA, L. R. C.; SANTOS, A. L.; BELASCO, I. C. Plantas medicinais utilizadas nas práticas integrativas e complementares de saúde no espaço crescer, Alcobaça, Bahia. **REVISE - Revista Integrativa Em Inovações Tecnológicas Nas Ciências Da Saúde**, v. 5, n. (fluxocontínuo), p. 195–218, 2020.
- PACCA, D. M.; DE-CAMPOS, G. C.; ZORZI, A. R.; CHAIM, E. A.; DE-MIRANDA, J. B. Prevalência de dor articular e osteoartrite na população obesa brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 31, n. 1, p. 1-4, 2018.
- PARTHASARATHY, A.; MANTRAVADI, P. K.; KALESH, K. Detectives and helpers: Natural products as resources for chemical probes and compound libraries. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 216, p. 1-18, 2020.
- PASTA, P. C.; DURIGAN, G.; MORAES, I. C. F.; RIBEIRO, L. F.; HAMINIUK, C. W. I.; BRANCO, I. G. Physicochemical properties, antioxidant potential and mineral content of *Miconia albicans* (Sw.) Triana: a fruit with high aluminium content. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 42, n. 2, p. 209-216, 2019.
- PAULO, P. T. C.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, I. A.; MORAIS, L. C. S. L.; ANDRADE, F. B.; SANTOS, H. B. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthusamboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1, p. 68-76, 2009.
- PATTERSON, M. J. **Estreptococos**. In: Barão S, editor. Microbiologia Médica. 4ª edição. Galveston (TX): Ramo Médico da Universidade do Texas em Galveston; Cap. 13, 1996.
- PEIXOTO, A.; LINHARES, L.; SCHERR, P.; XAVIER, R.; SIQUEIRA, S. L.; PACHECO, T. J.; VENTURINELLI, G. Febre reumática: revisão sistemática. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 3, p. 234-238, 2011.
- PEREIRA, N. V.; LENCI, L. V.; SANTOS, F. M. M.; PASA, M. C. Knowledge on medical plants between students of the Federal University of Mato Grosso. Cuiabá, MT, Brazil. **Biodiversity**, v. 17, n. Special, p. 1-9, 2018.
- PIERONI, L. G.; REZENDE, F. M.; XIMENES, V. F.; DOKKEDAL, A. L. Antioxidant activity and total phenols from the methanolic extract of *Miconia albicans* (Sw.) Triana Leaves. **Molecules**, v. 16, n. 11, p. 9439–9450, 2011.
- PONIKVAR-SVET, M.; ZEIGER, D. N.; LIEBMAN, J. F. Alkaloids and Selected Topics in Their Thermochemistry. **Molecules**, v. 26, n. 21, p. 1-13, 2021.
- PONTES, C. S.; ANDREATTA, E. R. Efeito da Oferta de Náuplios de *Artemia franciscana* Enriquecidos com Ácidos Graxos Poliinsaturados sobre o Desenvolvimento de Pós-Larvas do Camarão Marinho *Farfantepenaeus paulensis*. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 32, n. 6, p. 1544-1550, 2003.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; GANDHI, S. R.; PASSOS, F.; HEIMFARTH, L.; PEREIRA, E.; MONTEIRO, B. S.; DOS SANTOS, K. S.; DUARTE, M. C.; ABREU, L. S.; NASCIMENTO, Y. M.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; MENEZES, I.; COUTINHO, H.; LIMA, Á.; ZENGIN, G.; QUINTANS, J. Dereplication and quantification of the ethanol extract of *Miconia albicans* (Melastomaceae) by HPLC-DAD-ESI-/MS/MS, and assessment of its antihyperalgesic and anti-inflammatory profiles in a mice arthritis-like model: Evidence

for involvement of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6. **Journal of ethnopharmacology**, v. 258, p. 1-10, 2020.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina: estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 59-68, 2006.

RAMOS, E. S.; RAMOS, J. H. O.; DAMASCENA, R. S. Avaliação do uso de Plantas Medicinais para o tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica entre os usuários de uma Unidade Básica de Saúde. **Revista multidisciplinar e de psicologia**, v. 13, n. 48, p. 651-661, 2019.

RANDAL, V. B.; BEHRENS, M.; PEREIRA, A. M. S. Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva. **Revista Fitos**, v. 10, n. 1, p. 1-93, 2016.

RIBEIRO, R. V.; BIESKI, I. G. C.; BALOGUN, S. O.; MARTINS, D. T. O. Ethnobotanical study of medicinal plants used by ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 205, p. 69-102, 2017.

SANTOS, A. M. A.; MIRANDA, M. G.; CARDOSO, F. T.; MORAES, S. R.; AVELAR, K. E. S. Fitoterapia popular: passado e presente. **Revista Espacios**, v. 34, n. 11, p. 1-10, 2013.

SANTOS, M. T. N.; FREITAS, A. E.; LAMOUNIER, J. A. Obesidade e osteoartrite: atualização em implicações clínicas e metabólicas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 18, n. (4 Suppl.1), p. 167-172, 2008.

SANTOS, R. L.; GUIMARAES, G. P.; NOBRE, M. S. C.; PORTELA, A. S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

SANTOS, R. R.; RAISER, A. G.; MARQUES, J. A.; SALBEGO, F. Z.; MÜLLER, D. C. D. M.; SANTOS JUNIOR, E. D. B.; CARREGARO, A. B. Cloreto de sódio a 0, 9%, adicionado ou não de dexametasona, intrapleural, na prevenção de aderências pulmonares após toracotomia intercostal em cães. **Ciência Rural**, n. 43, n. 8, p. 1429-1434, 2013.

SERPELONI, J. M.; BARCELOS, G. R. M.; MORI, M. P.; YANAGUI, K.; VILEGAS, W.; VARANDA, E. A.; CÓLUS, I. M. S. Cytotoxic and mutagenic evaluation of extracts from plant species of the *Miconia* genus and their influence on doxorubicin-induced mutagenicity: An *in vitro* analysis. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 63, n. 5, p. 499-504, 2011.

SILVA, A. A. O.; FIGUEREDO, A. T. F. B.; SANTOS, P. A.; BELO, E. S.; SOUZA, M. J. M. F. Análise fitoquímica e doseamento de metabólitos secundários das folhas de *Miconia albicans* (sw) Triana coletadas de duas regiões do estado de Goiás. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres**, v. 10, n. 1, p. 71-91, 2021.

SILVA, A. C. N.; JÚNIOR, A. A. V.; CUNHA, F. A.; CUNHA, M. C. S. O.; MENEZES, E. A. Teste de sensibilidade de *Candida albicans* pelo método de disco-difusão: uma comparação de meios de cultura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, p. 363-369, 2016.

- SILVA, E. M. F.; NASCIMENTO, R. B. C.; BARRETO, F. S.; FILHO, M. O. M.; GRIZ, S. A. S.; SANTOS, A. F.; MOUSINHO, K. C. Estudo *in vitro* do potencial citotóxico da *Annona muricata* L. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, p. 277-283, 2015.
- SILVA, F. C. O.; FERREIRA, M. K. A.; SILVA, A. W.; MATOS, M. G. C.; MAGALHÃES, F.; SILVA, P. T.; SANTOS, H. S. Bioatividades de Triterpenos isolados de plantas: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 1, p. 234-247, 2020.
- SILVA, M. F.; SILVA, E. M. A.; SILVA, F. B.; BURCI, L. M. Conhecimento popular sobre plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por moradores da área urbana de Curitiba-PR-Brasil. **Revista Gestão e Saúde**, v. 20, n. 2, p. 65-72, 2019.
- SILVEIRA, P.F. *et al.* Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.4, p.618-26, 2008.
- SINGLA, R. K.; DUBEY, A. K.; GARG, A.; SHARMA, R. K.; FIORINO, M.; AMEEN, S. M.; HADDAD, M. A.; AL-HIARY, M. Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. **Journal of AOAC International**, v. 102, n. 5, p. 1397–1400, 2019.
- SOBRINHO, A. C. N.; NUNES, J. A.; SOUZA, R. U.; LUCENA, L. S.; SILVA, F. B. G.; FOGUEIREDO, D. Estudo etnobotânico de plantas medicinais comercializadas no mercado público de Iguatu-Ceará, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 1-13, 2021.
- SOUZA, E. A. *et al.* Estudo da toxicidade de plantas medicinais comercializadas por raizeiros de Palmas-TO. **Jornada de iniciação científica**, n. 20, p. 224-229, 2020.
- SOUZA, G. R.; NERY, A. L.; CORREA, C. M. V.; BENEDITO, S. E.; KEGELE, F. C. D. O.; AVELAR, K. E.; MORAES, S. R. Febre Reumática e *Streptococcus pyogenes*—uma relação perigosa. **Revista Científica Augustus**, p. 1-7, 2015.
- TAVARES, E. O.; BURIOLA, A. A.; SANTOS, J. A. T.; BALLANI, T. S. L.; OLIVEIRA, M. L. F. Fatores associados à intoxicação infantil. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 17, n. 1, p. 31-37, 2013.
- TETALI S, D. Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. **Planta**, v. 249, n. 1, p. 1–8, 2019.
- TOMÉ, L. U.; FERREIRA, H. D.; ALVES, V. F.; OLIVEIRA, L. G.; BORGES, L. L.; SÁ, S.; PAULA, J. R.; FIUZA, T. S. Estudo morfo-anatômico, triagem fitoquímica, avaliação da atividade antimicrobiana do extrato bruto e frações das folhas de *Miconia albicans* (Sw.) Triana. **Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 8, n. 2, p. 372-391, 2019.
- VARELA, D. S. S.; AZEVEDO, D. M. Opinião de médicos e enfermeiros sobre o uso da fitoterapia e plantas medicinais na atenção básica. **Revista de Atenção Primária à Saúde**, v. 17, n. 2, p. 204-213, 2014.

- VASCONCELOS, M. A. L.; ROYO, V. A.; FERREIRA, D. S.; CROTTI, A. E. M.; ANDRADE E SILVA, M. L.; CARVALHO, J. C. T.; BASTOS, J. K.; CUNHA, W. R. In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of ursolic acid and oleanoic acid from *Miconia albicans* (Melastomataceae). **Journal of biosciences**, v. 61, n. 7-8, p. 477-482, 2006.
- VASCONCELOS, M. A.; FERREIRA, D.; ANDRADE E SILVA, M. L.; VENEZIANI, R. C.; CUNHA, W. R. Analgesic effects of crude extracts of *Miconia albicans* (melastomataceae). **Bollettino chimico farmaceutico**, v. 142, n. 8, p. 333–335, 2003.
- VEIGA-JUNIOR, V. F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.2, p.308-313, 2008.
- VERRI, ANDRÉ MORADORE; MOURA, ANGÉLICA DE ALMEIDA; DE MOURA, VAGNER MARQUES. Testes citogenéticos na avaliação da genotoxicidade de produtos naturais provindos de plantas medicinais. **Revista UNINGÁ Review**, v. 30, n. 1, 2017.
- VIANA, P. O.; RAMOS, A. C. C. A. Utilização de plantas medicinais como ferramenta de estímulo para o resgate de cultura e qualidade de vida. **Revista Saber Científico**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2019.
- VITORAZZO, A. N. M.; BELTRAMO, A. A.; DE CARVALHO, R. G.; DE SOUSA GEHRKE, F.; FERRAZ, R. R. N.; RODRIGUES, F. S. M. Arsenal farmacoterapêutico disponível para o tratamento de ansiedade generalizada: revisão farmacológica e clínica. **International Journal of Health Management Review**, v. 7, n. 2, p. 1-8, 2021.
- WANG, Z. J.; HEINBOCKEL, T. Essential Oils and Their Constituents Targeting the GABAergic System and Sodium Channels as Treatment of Neurological Diseases. **Molecules**, v. 23, n. 5, p. 1-24, 2018.
- YANG, Y.; LAVAL, S.; YU, B. Chemical synthesis of saponins. **Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry**, v. 71, p. 137–226, 2014.
- ZHANG, L.; SONG, J.; KONG, L.; YUAN, T.; LI, W.; ZHANG, W.; HOU, B.; LU, Y.; DU, G. The strategies and techniques of drug discovery from natural products. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 216, p. 1-13, 2020.