

Mitracarpus frigidus: explorando o potencial medicinal e os compostos bioativos de uma fonte natural – um estudo de revisão

Mitracarpus frigidus: exploring the medicinal potential and bioactive compounds of a natural source – a review study

Thalita de Freitas SOUZA¹, Thayná Gomes FERREIRA¹, Karollina Chves FERREIRA¹, Laura Morais de OLIVEIRA¹, Lara de Melo CAMPOS¹, Lucas de Araújo CARVALHO¹, Nubia Bennini ANDRADE¹; Rodrigo Luiz FABRI¹.

(1) Laboratório de Produtos Naturais Bioativos, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora –MG, Brasil.

Autor correspondente:

Rodrigo Luiz Fabri (rodrigo.fabri@ufjf.br)
Laboratório de Produtos Naturais Bioativos.
Departamento de Bioquímica.
Instituto de Ciências Biológicas.
Universidade Federal de Juiz de Fora.
Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro.
CEP 36036-900. Juiz de Fora – MG, Brasil.
Telefone: +55 32 2102 3208 Fax: +55 32 2102 3216

Recebido: 25/05/2023

Revisado: 10/07/2023

Aceito: 06/11/2023

Editor de Seção:

Dr Alexandre Horácio Couto
Bittencourt

Afiliação do Editor:

Centro Universitário
FAMINAS e Hospital do
Câncer de Muriaé da
Fundação Cristiano Varella.

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

Resumo

Os produtos naturais, derivados de plantas e outros organismos, têm se mostrado uma fonte promissora de fármacos inovadores. Apesar dos avanços na síntese de novos medicamentos, a química de produtos naturais continua relevante devido à diversidade de substâncias biologicamente ativas que podem ser encontradas. O gênero *Mitracarpus*, nativo do Brasil e presente em países tropicais e subtropicais, possui uma grande variedade de compostos químicos com potencial farmacológico, como triterpenos, terpenos e alcaloides. Dentre as espécies desse gênero, destaca-se *Mitracarpus frigidus*, embora não seja amplamente utilizado na medicina popular, possui metabólitos de importância biológica e tem demonstrado potencial antioxidante, antitumoral, anti-inflamatório, antimicrobiano e leishmanicida. Portanto, é relevante explorar o potencial medicinal dessa espécie e suas atividades biológicas e compostos bioativos. A revisão sistemática destacou a composição química e atividades biológicas de *M. frigidus*, ressaltando seu potencial farmacológico e etnofarmacologia positiva. São necessários mais estudos para comprovar sua segurança e eficácia, visando seu uso terapêutico e desenvolvimento de formulações farmacêuticas futuras.

Palavras chaves: *Mitracarpus frigidus*; plantas medicinais; biodiversidade brasileira; etnofarmacologia.

Abstract

Natural products derived from plants and other organisms have emerged as a promising source of innovative drugs. Despite advances in the synthesis of new medicines, natural product chemistry remains relevant due to the diversity of biologically active substances that can be found. The genus Mitracarpus, native to Brazil and found in tropical and subtropical countries, has a wide variety of chemical compounds with pharmacological potential, such as triterpenes, terpenes, and alkaloids. Among the species in this genus, Mitracarpus frigidus stands out. Although not widely used in popular medicine, it possesses biologically important metabolites and has demonstrated potential as an antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antimicrobial, and leishmanicidal agent. Therefore, it is relevant to explore the medicinal potential of this species and its biological activities and bioactive compounds. The systematic review highlighted the chemical composition and biological activities of M. frigidus, emphasizing its pharmacological potential and positive ethnopharmacology. Further pharmacological, clinical, and toxicological studies are necessary to verify its safety and efficacy, aiming to promote its therapeutic use.

Keywords: *Mitracarpus frigidus*; medicinal plants; Brazilian biodiversity; ethnopharmacology.

1 Introdução

Os produtos naturais emergiram como uma fonte de fármacos inovadores. Tal fato se deve a origem das substâncias biológica e farmacologicamente ativas, que são extraídas das plantas e de outros organismos, como fungos, bactérias e insetos. Mesmo em uma era tecnológica com a possibilidade de obtenção de novos fármacos por meio de síntese, a química de produtos naturais ainda é promissora, uma vez que, usufrui dos metabólitos secundários, por representarem uma ampla diversidade de substâncias com potencial biológico (BARREIRO, BOLZANI, 2009).

O gênero *Mitracarpus* é nativo do Brasil, e também é encontrado em países tropicais e subtropicais. Essa família apresenta uma grande diversidade de constituintes químicos já isolados com grande potencial farmacológico, como, triterpenos, terpenos e alcaloides. Esses metabólitos ativos podem ser usados como marcadores quimiotaxonômicos, tanto para gêneros, quanto para subfamílias (PEREIRA, CARVALHO-OKANO, GARCIA, 2006; MARTINS, NUNES, 2015; EKALU, 2021).

O gênero contém pelo menos 50 espécies, dentre elas, pode-se destacar a espécie *Mitracarpus scaber*, que faz parte da medicina tradicional da África ocidental, usada para dor de cabeça, dor de dente, amenorreia, dispepsia, doenças hepáticas, ulcerativas e hanseníase. Além disso, seu uso tópico é ativo para dermatites infecciosas, eczema e escabiose. Estudos também revelaram seu potencial como antimicrobiano (DALZIEL et al., 1937; KERHARO; ADAM et al., 1974; SANOGO et al., 1996). Outra espécie de importância biológica é a *Mitracarpus villosus*, que apresentou ao longo dos estudos, potencial antimicrobiano e sedativo (IROBI e DARAMOLA, 1993; JOHN-AFRICA et al., 2014). *Mitracarpus hirtus* também apresentou propriedades farmacológicas para tratamento de infecções de pele, atividades antioxidantes, antidiabéticas, antiacetilcolinesterase e anti-tirosinases. (BISIGNANO et al., 2000; ETIENNE et al., 2021)

Mitracarpus frigidus (Willd. ex Reem Schult.) K. Schum. não possui uso popular, porém, o extrato bruto e frações das partes aéreas da planta têm revelado ao longo dos estudos, um potencial farmacoterapêutico promissor. Os extratos e frações dessa espécie vegetal é constituído por metabólitos de importância biológica, como alcaloides, triterpenos e compostos fenólicos. Além disso, a presença desses fitoconstituintes tem sido correlacionada com o potencial antioxidante, antitumoral, anti-inflamatório, antimicrobiano e leishmanicida da espécie (FABRI et al., 2009).

Dessa forma, é de extrema importância discutir o potencial da espécie *Mitracarpus frigidus* como uma planta medicinal, bem como suas atividades biológicas e substâncias bioativas já relatadas.

2 Metodologia

A revisão sistemática da literatura sobre *Mitracarpus frigidus* conta com artigos, monografias, dissertações e teses publicados no período de 2007 a 2021, cuja busca iniciou-se no primeiro semestre de 2021, a partir das bases de dados on-line CAPES, Google Acadêmico, PubMed e ScienceDirect nos idiomas português e inglês, combinando-se as palavras-chaves: *Mitracarpus* spp. x *Mitracarpus frigidus*, com o auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Para a escolha da literatura utilizada foram levadas em consideração a relevância e a adequação do assunto abordado. Assim, foram selecionados trabalhos que abordavam as principais atividades biológicas e análises dos metabólitos secundários apresentados pela espécie. Alguns trabalhos acadêmicos realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Produtos Naturais Bioativos (LPNB) também foram utilizados, apesar da indisponibilidade dos mesmos nas bases de dados e no repositório da Universidade Federal de Juiz de Fora.

3 Resultados

Durante a pesquisa pelos termos indexados *Mitracarpus* spp. x *Mitracarpus frigidus* foram recuperados 381 trabalhos acadêmicos no Periódicos Capes, 292 na base de dados Google Acadêmico, oito no PubMed e 157 no ScienceDirect. Os trabalhos acadêmicos recuperados foram selecionados com base na sua relevância e adequação ao assunto abordado, obtendo no total 25 trabalhos. Dentre os trabalhos, alguns foram encontrados em mais de uma base de dados. Essa seleção está presente na Tabela 1

Tabela 1. Número de trabalhos acadêmicos selecionados em cada base de dados

Palavras-chave	Capes	Google Acadêmico	PubMed	Science Direct	Trabalhos LPNB
<i>Mitracarpus</i> spp. x <i>Mitracarpus frigidus</i>	13	19	5	5	7

4 Revisão de literatura e Discussão

4.1 Composição química

Mitracarpus frigidus apresenta-se como uma espécie promissora, devido a sua composição química, na qual possui diversos metabólitos secundários de importância farmacológica, como alcaloides, triterpenos, esteróides, saponinas, fenóis, taninos, flavonoides, antraquinonas, leucocianidinas, catequinas e flavononas presentes no extrato bruto da planta (FABRI et al., 2009).

No óleo essencial das partes aéreas de *M. frigidus* obtido por hidrodestilação, e submetido a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de massas (CG/EM) revelou a presença das classes de hidrocarbonetos e monoterpênicos, além de identificar 12 compostos, sendo o linalol (29,29%) e o acetato de eugenol (15,85%) os majoritários, seguido por isobutirato de 5-hidroxi-isobornil, 5-metil-1-undeceno e salicilato de metila. Também, identificaram 2,6-nonadienal; 7-octen-4-ol; álcool β -feniletílico; damascenona; isobutirato de 8-isobutiriloxi-isobornil e trans-2-nonenal (FABRI et al., 2012b).

O extrato hexânico das partes aéreas de *M. frigidus* (MFH) e suas frações, apresentaram esteroides, triterpenos, cumarinas, fenóis, flavonoides, flavononas e alcaloides. Além disso, foi relatado pela primeira vez, a presença das classes de cumarinas e triterpenos no extrato (FABRI et al., 2009; 2014a). Ademais, dois triterpenóides pentacíclicos (ácido ursólico e ursolato de metila) foram isolados nesse extrato por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) (FABRI et al., 2014d).

No estudo de Fabri et al (2009; 2020), foi possível identificar por meio do protocolo de Matos (1997) e de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) diversas classes de metabólitos secundários, após submeter o extrato em diclorometano e suas frações obtidos a partir das partes aéreas de *M. frigidus*. Tais classes são: triterpenos, esteróides, antraquinonas, alcaloides, flavonoides, glicosídeos flavônicos, fenóis, flavononas, taninos, saponinas e antrons. Ademais, dois fitocompostos foram isolados por meio de CLAE do extrato

diclorometânico das partes aéreas de *M. frigidus*, a psicorubrina (naftoquinona) e a escopoletina (cumarina natural) (FABRI et al., 2012a; LEMOS et al., 2020; EKALU, 2021).

Já nas partições em acetato de etila e em butanol do extrato metanólico das partes aéreas de *M. frigidus* predominaram as classes dos triterpenos, saponinas, fenóis, taninos, flavonoides, antraquinonas e flavononas. No entanto, apenas a partição em acetato de etila apresentou catequinas (FABRI et al., 2009), utilizando os protocolos descritos por Matos (1997).

O extrato metanólico das partes aéreas de *M. frigidus* (MFM) evidenciou a presença de antraquinonas livres e conjugadas (C- e O-glicosídeo), que foram quantificadas, apresentando $7,3 \pm 0,03$ e $5,4 \pm 0,05\%$ p/p, respectivamente. Também apresentaram flavonoides, taninos, alcaloides, terpenos e quinonas (FABRI et al., 2012c; 2014c). O estudo de Cunha (2017), identificou oito picos característicos de flavonoides por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Ultravioleta com arranjo de fotodiodos (CLAE- DAD).

Estudos recentes de Fabri et al (2021), detectaram pela primeira vez a presença de compostos, como ácido clorogênico, clarinosídeo, quercetina-pentosilhexosídeo, Kaempferol-ramninosilhexosídeo e 2-azaantraquinona no extrato MFM analisado por UFLC QTOF- MS (Cromatografia Líquida Ultrarrápida acoplada à Espectrometria de Massas).

Ainda no extrato MFM, em estudo anterior, Fabri et al (2014b) também identificou compostos flavonoides, como rutina, Kaempferol-3O-rutinosídeo e Kaempferol; psicorubrina, uma naftoquinona; e um triterpenoide pentacíclico, o ácido ursólico; por meio de análises cromatográficas (CLAE). Após análise qualitativa por CLAE, o ácido ursólico foi considerado o composto mais abundante no extrato ($275,3 \pm 0,8$ mg/g em MFM) (FABRI et al., 2014b).

E por fim, a partição hidrometanólica do extrato metanólico das partes aéreas de *M. frigidus*, revelou triterpenos, saponinas, fenóis, taninos, flavonoides, leucocianidinas e flavononas (FABRI et al., 2009).

4.2 Atividades biológicas

4.2.1 Antimicrobiana

4.2.1.1 Antifúngica

Infecções fúngicas são cada vez mais comuns na sociedade, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos ou hospitalizados com alguma doença subjacente grave (BONGOMIN et al., 2017). Espécies dos gêneros *Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus* são as principais responsáveis por infecções fúngicas sistêmicas, as quais representam cerca de 90% das mortes por esse tipo de infecção. Apesar da relevância clínica dessas infecções, os medicamentos antifúngicos disponíveis são limitados e a prevalência de estirpes fúngicas resistentes é cada vez maior. Dessa forma, há uma demanda crescente pelo desenvolvimento de novos antifúngicos (LEE et al., 2020).

Estudos realizados com *M. frigidus* demonstraram que a espécie possui promissora atividade diante diversas infecções fúngicas que afetam comumente a população. Em um estudo de Fabri et al (2012b), o óleo essencial de *M. frigidus* mostrou forte ação antifúngica (Concentração Inibitória Mínima - CIM $\leq 100 \mu\text{g/mL}$) (HOLETZ et al., 2002) contra *C. albicans* ATCC® 18804 e *C. neoformans* ATCC® 32608, com CIM de $63 \mu\text{g/mL}$ e $8 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. O controle positivo utilizado foi a Anfotericina B, que revelou uma CIM de $0,08 \mu\text{g/mL}$ para a *C. albicans* e $0,04 \mu\text{g/mL}$ para *C. neoformans*.

Outro estudo do mesmo autor avaliou o extrato em diclorometano e suas frações diante das mesmas linhagens testadas para o óleo essencial. Ambas as cepas revelaram ser sensíveis, com valores de CIM significativos quando comparados ao controle positivo (Anfotericina B). Vale ressaltar que exibiram promissores resultados de atividade total, percentual de atividade antimicrobiana, Índice de Susceptibilidade Microbiano (ISM) e dos halos de inibição (FABRI et al., 2020). Os extratos em hexano e em acetato de etila também foram ativos para as mesmas linhagens, quando avaliados o valor de CIM e de atividade total por Fabri et al (2009).

A atividade antifúngica de MFM foi avaliada in vivo e in vitro por Fabri et al (2009); Melo (2017); Campos et al (2018) e Campos (2020), frente às linhagens de *C. albicans* ATCC® 10231, (resistente à Anidulafungina, Voriconazol, Itraconazol e Fluconazol) e ATCC® 18804; e *C. neoformans* ATCC® 32608. Os resultados revelaram que MFM obteve significativo valor de CIM (superior ao do Fluconazol). Ademais, possui efeito fungistático; capacidade de reduzir a curva de crescimento

(diminuição da fase logarítmica); diminuir o número de células fúngicas; inibir a densidade das células; promover a liberação de nucleotídeos e danos na membrana; agir em parede celular e na membrana fúngica; atuar sinergicamente quando associado à Nistatina e aumentar o conteúdo lipídico (MELO, 2017; CAMPOS et al., 2018; CAMPOS, 2020).

Quanto aos biofilmes, MFM possui ação perante os biofilmes pré-formados (inibe a formação, proliferação e adesão) com ação semelhante ao controle positivo (Nistatina), como também, diminui a densidade de células e o teor de carboidratos (CAMPOS et al., 2018; CAMPOS, 2020).

Os ensaios in vivo evidenciaram redução da carga fúngica dos camundongos tratados com MFM; ligeira inflamação e alterações histológicas com ausência de organismos fúngicos; redução do número de animais infectados e menor quantidade de hifas (dose-dependente) (CAMPOS et al., 2018; CAMPOS, 2020). É importante ressaltar que a atividade antifúngica pode estar relacionada aos compostos fenólicos e flavonoides (Kaempferol-O-rutinosídeo, rutina, psicorubrina, Kaempferol, escopoletina, ácido ursólico e ursolato de metila), previamente identificados na planta (CAMPOS et al., 2018; CAMPOS, 2020).

Nos trabalhos de Campos (2020) e Campos et al (2020), uma formulação em gel a base de quitosana contendo o extrato de MFM foi testada para atividade antifúngica in vivo diante da cepa *C. albicans* ATCC® 10231. O estudo da formulação de MFM visa avaliar qual propriedade pode ser superior ao do extrato puro e aprimorar o tratamento. Nesse caso, o extrato em uma formulação de quitosana é vantajoso, pois facilita a aplicação e adesão do produto, bem como, aumenta a conservação em prateleira, devido seu comportamento pseudoplástico e efeito antifúngico. Os resultados obtidos revelam que a formulação reduz significativamente a carga fúngica, não promove alterações histopatológicas, diminui a infiltração de células, reduz as células fúngicas no epitélio, além de não mostrar sinais de ruptura do tecido (CAMPOS, 2020; CAMPOS et al., 2020).

O composto psicorubrina também foi avaliado diante das mesmas linhagens do estudo de Fabri et al (2009), e mostrou uma CIM de $87,3 \mu\text{M}$ frente a *C. neoformans*. Mesmo esse valor sendo superior ao controle positivo utilizado (Anfotericina B CIM = $0,05 \mu\text{M}$), seu potencial antifúngico é promissor. Com relação à espécie *C. albicans*, apresentou CIM igual a $340,3 \mu\text{M}$, também superior ao controle positivo (Anfotericina B CIM =

0,09 μM), mas exibiu forte ação antifúngica (FABRI et al., 2012a).

Outro composto isolado, a escopoletina, também foi avaliado quanto à atividade antifúngica frente às linhagens de *C. tropicalis* ATCC® 28707, resistente à Anfotericina B, *C. albicans* ATCC® 18804 e *C. glabrata* ATCC® 2001. Como resultado, a escopoletina obteve significativos valores de CIM com efeito fungistático; diminuiu a curva de crescimento, o crescimento fúngico e a densidade de células; aumentou a permeabilidade fúngica ao promover extravasamento de membrana (ação semelhante ao controle positivo Fluconazol); exibiu ação em parede celular e membrana plasmática fúngica, além de inibir a bomba de efluxo, quando associada ao Fluconazol. Ademais, o composto também possui a capacidade de reduzir a área, afetar a taxa de crescimento e a formação de hifas em biofilmes (LEMOS et al., 2020).

4.2.1.2 Antibacteriana

Os antibióticos são muito importantes no combate às infecções bacterianas. No entanto, a facilidade de acesso e o emprego maciço desses compostos para fins industriais têm contribuído para o aumento progressivo da resistência aos antimicrobianos (HAYASHI, BIZERRA e DA SILVA JÚNIOR, 2013; MARMITT et al., 2015). Além disso, os microrganismos evoluíram e desenvolveram uma estratégia de crescimento a partir de comunidades celulares sésseis densamente povoadas, os biofilmes, os quais permitem a sobrevivência das células microbianas em ambientes hostis (LACERDA, 2013; CAMPOS, 2017).

Diante disso, os extratos vegetais podem ser uma alternativa na busca de novos produtos com ação antimicrobiana, pois as plantas constituem uma imensa fonte de compostos de ampla atividade biológica. Logo, o estudo dos metabólitos secundários dos vegetais pode contribuir para a descoberta de substâncias menos tóxicas e mais eficazes contra a resistência bacteriana (PINHO et al., 2012; BAPTISTA, 2017).

Fabri et al (2012b), avaliou a atividade antibacteriana in vitro do óleo essencial das partes aéreas de *M. frigidus* diante de bactérias Gram-positivas e negativas. As linhagens testadas incluíram *Staphylococcus aureus* ATCC® 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 15442, *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium ATCC® 13311, *Shigella sonnei* ATCC® 11060, *Klebsiella pneumoniae* ATCC® 13866, *Escherichia coli* ATCC® 10536, *Bacillus cereus* ATCC® 11778, *Micrococcus luteus* ATCC® 10054, *Enterococcus faecalis* ATCC® 51299, *Enterobacter*

cloacae ATCC® 10699 e *Streptococcus pyogenes* ATCC® 10096. Como resultado, apresentou efeito antibacteriano moderado, principalmente devido à lipofilicidade dos constituintes do óleo.

O extrato em hexano das partes aéreas e suas frações foram avaliados por Fabri (2008) e Fabri et al (2009; 2014a) quanto à atividade antibacteriana frente a *S. aureus* ATCC® 6538, *P. aeruginosa* ATCC® 15442, *E. coli* ATCC® 10536, *S. dysenteriae* ATCC® 13313, *S. enterica* sorovar Typhimurium ATCC® 13311, *E. cloacae* ATCC® 10699, *S. sonnei* ATCC® 11060, *K. pneumoniae* ATCC® 13866, *B. cereus* ATCC® 11778, *M. luteus* ATCC® 10054, *E. faecalis* ATCC® 51299 e *S. pyogenes* ATCC® 10096. Como resultado, demonstraram importante atividade antibacteriana, sendo alguns dos valores superiores ao do controle positivo utilizado (Cloranfenicol). Revelou também promissores percentuais de atividade antimicrobiana e valores do ISM. De forma geral, possuem amplo espectro de ação diante de bactérias Gram-negativas (FABRI, 2008; FABRI et al., 2009; 2014a).

Já o extrato em diclorometano e suas frações, avaliados quanto à atividade antibacteriana diante das linhagens *S. aureus* ATCC® 6538, *P. aeruginosa* ATCC® 15442, *S. enterica* sorovar Typhimurium ATCC® 13311, *S. sonnei* ATCC® 11060, *K. pneumoniae* ATCC® 13866, *E. coli* ATCC® 10536, *B. cereus* ATCC® 11778, *M. luteus* ATCC® 10054, *E. faecalis* ATCC® 51299, *E. cloacae* ATCC® 10699 e *S. pyogenes* ATCC® 10096 apresentaram atividade contra todas as linhagens testadas e alguns obtiveram ação superior ao do controle positivo (Cloranfenicol). Revelaram ainda promissores valores de atividade total, ISM e percentual de atividade antimicrobiana. Dessa forma, assim como o extrato em hexano das partes aéreas e suas frações, também possuem amplo espectro de ação antibacteriana, tanto diante de bactérias Gram-negativas, quanto de positivas (FABRI, 2008; FABRI et al., 2009; 2020).

A atividade antibacteriana também foi testada para a fração em acetato de etila e butanólica pelos mesmos autores perante os mesmos microrganismos do extrato em diclorometano e suas frações. Os resultados mostraram que a fração em acetato de etila apresentou atividade antibacteriana contra *S. pyogenes*, *S. sonnei* e *B. cereus*. Já a fração butanólica apresentou atividade apenas contra *E. cloacae* (FABRI, 2008; FABRI et al., 2009).

O extrato metanólico das partes aéreas de *M. frigidus* (MFM) foi avaliado por Fabri (2008), Fabri et al (2009), Campos

(2017) e Campos et al (2019), quanto à atividade antibacteriana frente a *S. aureus* ATCC® 6538, *P. aeruginosa* ATCC® 15442, *S. enterica* sorovar Typhimurium ATCC® 13311, *Salmonella enterica* subespécie enterica sorovar Enteritidis 1428260, *S. sonnei* ATCC® 11060, *K. pneumoniae* ATCC® 13866, *E. coli* ATCC® 10536, *B. cereus* ATCC® 11778, *M. luteus* ATCC® 10054, *E. faecalis* ATCC® 51299, *E. cloacae* ATCC® 10699 e *S. pyogenes* ATCC® 10096. Como resultado, MFM mostrou expressiva ação antibacteriana, pois foi ativo para todas as linhagens testadas e exibiu os maiores halos de inibição. Revelou também promissores valores de atividade total e ISM, logo, também possui ação em amplo espectro contra bactérias Gram-negativas e positivas (FABRI, 2008; FABRI et al., 2009).

Além disso, mostrou efeito bacteriostático e capacidade de reduzir a densidade celular; inibiu o crescimento celular; reduziu a curva de crescimento (prolongamento da fase lag); promoveu mudanças na permeabilidade de membrana externa (sinergismo com eritromicina), com efeito aditivo e sinérgico quando associado ao cloranfenicol; além de promover o extravasamento de nucleotídeos e alterações morfológicas na superfície da célula (danificada/ondulada/pontos de ruptura) (CAMPOS, 2017; CAMPOS et al., 2019).

De acordo com os ensaios antibiofilme MFM também se mostrou promissor. Apresentou atividade sobre o biofilme pré-estabelecido, promovendo a redução da área proporcional ocupada por biofilme em lamelas, do número de células viáveis e do conteúdo de matriz exopolissacarídica (principalmente proteínas) (CAMPOS, 2017; CAMPOS et al., 2019).

Com relação aos trabalhos de Fabri et al (2012a) e Lemos et al (2018), foi analisada a atividade antibacteriana da psicorrubrina frente a, *S. aureus* ATCC® 6538, ATCC® 25923, ATCC® 33591 e ATCC® 33592, *P. aeruginosa* ATCC® 15442 e ATCC® 9027, *S. enterica* sorovar Typhimurium ATCC® 13311, *S. sonnei* ATCC® 11060, *K. pneumoniae* ATCC® 13866 e ATCC® 4532, *E. coli* ATCC® 10536, *B. cereus* ATCC® 11778 e *S. pyogenes* ATCC® 10096. O estudo de Fabri et al (2012a), mostrou que a psicorrubrina não apresentou atividade antibacteriana significativa diante das linhagens testadas. Contudo, Lemos et al (2018), evidenciou que o composto apresentou um amplo espectro de atividade antibacteriana, com clara eficácia contra bactérias Gram-negativas e positivas; ação superior à Ciprofloxacina e inferior ao Cloranfenicol; não afetou a curva de crescimento bacteriano; promoveu a diminuição do crescimento (dependente de dose) e da densidade celular, com efeito bactericida; aumentou a morte

celular e liberação de nucleotídeos (desestabilização da membrana), além de possuir ação aditiva e sinérgica quando associado ao Cloranfenicol.

Já os estudos em biofilmes evidenciaram que a psicorrubrina inibe os biofilmes pré-formados; diminui a adesão; reduz os biofilmes e o conteúdo de carboidratos e proteínas (inibe a síntese do exopolissacarídeo); e por fim, afeta a parede celular (irregular/distorcida) (LEMOS et al., 2018).

4.2.2 Antiparasitária

As parasitoses são doenças tropicais e subtropicais com distribuição mundial (endêmica) causada por protozoários e/ou helmintos. Ademais, são consideradas problemas de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e também apresentam manifestações com diferentes graus de severidade. Na maioria das vezes, trata-se de doenças que são negligenciadas. Poucas drogas atualmente estão disponíveis para o tratamento. Além do mais, o desenvolvimento da resistência a esses medicamentos é crescente e preocupante, associado ao baixo investimento pelas indústrias farmacêuticas, o que torna de extrema importância a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos. Dessa forma, as plantas são relevantes na busca por novas drogas (TORRES-GUERRERO et al., 2017; DE PAULA et al., 2019; ROATT et al., 2020).

Fabri et al (2014c), investigaram a atividade esquistosomicida de MFM em três concentrações (100, 200 e 400 µg/mL), por meio de testes *in vitro* e *in vivo* em camundongos infectados com *S. mansoni*; parâmetros hematológicos, bioquímicos, histológicos e parasitológicos (SMITHERS e TERRY, 1965; ARAÚJO et al., 2008). Os resultados revelaram que no teste *in vitro*, MFM em todas as concentrações foi capaz de paralisar completamente os vermes com perda de movimento das ventosas, escurecimento do tegumento e diversas alterações morfológicas, conseqüentemente, morte de todos os parasitas; diferente do controle, no qual, os vermes continuaram acasalando e mostrando movimentos ativos, sem lesões no tegumento, com presença de ovos no meio de cultura. Por outro lado, no experimento *in vivo*, utilizou MFM na concentração de 100 e 300 mg/Kg e praziquantel 200 mg/Kg (controle positivo) e conclui que o mesmo reduziu o peso do baço e fígado, diferente do controle negativo, e também, reduziu significativamente a densidade do granuloma, assim como o praziquantel.

A avaliação hematológica e bioquímica das amostras de sangue do teste *in vivo* mostraram que os animais infectados

e tratados, quando comparados com o controle negativo, diminuíram significativamente a contagem total de leucócitos; aumentaram a contagem de neutrófilos e diminuíram a dos eosinófilos e monócitos; menor teor de proteína total, o que pode ser devido ao dano hepático da infecção; aumento significativo do nível de globulina, que pode ser em virtude do mecanismo responsivo (MFM 100 mg/Kg); níveis de albumina e relação A/G normais, no entanto inferior ao controle positivo; níveis menores de AST, ALT e ALP (redução do granuloma hepático e fibrose). Já na análise histológica, observou-se um foco de células mononucleares e polimorfonucleares ao redor do ovo, as camadas laminadas de tecido conjuntivo fibroso quase desapareceram, não houve necrose dos hepatócitos, alterações microvasculares foram mínimas nas seções do fígado desses animais (FABRI et al., 2014c).

Sob a perspectiva parasitológica, MFM em ambas as concentrações reduziu a contagem total de vermes (69 e 58%, respectivamente), da mesma forma que o grupo de referência tratado com praziquantel (49%), quando em comparação com o grupo controle; e também, reduziu a carga parasitária no fígado e mesentério até 91 e 65% em 100 mg/Kg e por 65 e 58% a 300 mg/Kg, respectivamente. O praziquantel reduziu a carga parasitária no fígado e mesentério em 48 e 51%, nesta ordem. Em adição, a atividade esquistossomicida se deve aos compostos identificados no presente estudo, são eles, Kaempferol-O-rutinosídeo, rutina, Kaempferol, psicorubrina e ácido ursólico devido a relatos e estudo da literatura (FABRI et al., 2014c).

Mitracarpus frigidus também se mostrou promissor frente à parasitas do gênero *Leishmania* spp. Além disso, é a única planta do gênero com relatos de atividade leishmanicida na literatura (FABRI, 2008; FABRI et al., 2009; 2012ab; 2014ad; 2020; EKALU, 2021). O estudo de Fabri et al (2009), avaliou a atividade leishmanicida de frações de polaridades crescentes (hexano, diclorometano, acetato de etila, butanol e hidrometanólica) das partes aéreas de *M. frigidus*, frente a parasitas na forma promastigota que foram isolados clinicamente: *L. amazonensis* (MHOM/Br/75/Josefa) e *L. chagasi* (MHOM/Br/74/PP75) (M'BONGO et al., 1997; BRAGA et al., 2007). Já Fabri (2008) e Fabri et al (2020), avaliaram o extrato bruto (MFD) e suas 20 frações nas mesmas condições supracitadas. Os resultados revelaram que frente a *L. amazonensis*, as frações hidrometanólica ($9,0 \pm 2,3 \mu\text{g/mL}$), diclorometânica ($11,8 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$), MFD6 ($4,0 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$), MFD7p ($3,0 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$) e MFD11 ($9,0 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$) foram as mais ativas. Já frente a *L. chagasi*, destacou-se a fração

diclorometânica ($6,71 \pm 5,9 \mu\text{g/mL}$), hexânica ($14,84 \pm 1,09 \mu\text{g/mL}$), MFD ($7,0 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$), MFD6 ($5,0 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$) e MFD7p ($11,0 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$). Além disso, o extrato bruto, as frações em acetato de etila e hidrometanólica, MFD12 a MFD16 foram ativas apenas para *L. amazonensis*, já MFD5 foi ativa apenas para *L. chagasi*. E também, nenhuma das amostras testadas obteve atividade superior aos controles positivos (Anfotericina B e Timol). Vale destacar que, as atividades de MFD6 e MFD7p estão relacionadas com a composição química, presença de triterpenos, flavonoides e alcaloides com atividades já descritas na literatura (FABRI, 2009; FABRI et al., 2020).

Ainda acerca da atividade leishmanicida, Fabri et al (2014ad), analisaram o extrato hexânico e as suas nove frações das partes aéreas de *M. frigidus*, e também, dois compostos isolados do mesmo extrato, o ácido ursólico e ursolato de metila, respectivamente, contra *L. amazonensis* (IFLA/Br/67/PH8), *L. major* (MRHO/SU/59/P), *L. braziliensis* (MHOM/Br/75/M2903) e *L. chagasi* (MHOM/Br/74/PP75). Vale ressaltar que, investigaram no primeiro estudo as duas formas, amastigotas e as promastigotas, já no segundo estudo apenas as promastigotas (BRAGA et al., 2007). Como resultado, o extrato bruto e a fração MFH9 revelaram promissora atividade frente às quatro espécies. Além disso, MFH1, MFH6, MFH7 e MFH8 também se destacaram frente a alguns parasitas. As espécies mais sensíveis ao extrato e frações foram *L. major* e *L. braziliensis*, respectivamente. Em adição, todas as amostras testadas para a forma amastigota evidenciaram efeitos leishmanicida significativos, com destaque para a fração MFH7 ($1,3 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$). Em adição, ambos compostos se destacaram frente a espécie *L. major* tanto para a forma promastigota, quanto para a amastigota. Para todas as espécies na forma promastigota, os resultados de ursolato de metila foram superiores ao do ácido ursólico, acredita-se que se deve a maior lipofilicidade do ursolato de metila.

O óleo essencial das partes aéreas de *M. frigidus* também foi avaliado por Fabri et al (2012b), e exibiu atividade frente às formas promastigotas de três espécies de *Leishmania* spp.: *L. chagasi* (MHOM/Br/74/PP75), *L. amazonensis* (MHOM/Br/75/Josefa) e *L. major* (MRHO/SU/59/P) através do método descrito por Braga et al (2007). Os resultados mais expressivos foram para as formas promastigotas de *L. major* (CI50= $47,2 \pm 4,0 \mu\text{g/mL}$) e *L. amazonensis* (CI50= $89,7 \pm 8,6 \mu\text{g/mL}$). Na concentração de $108 \mu\text{g/mL}$ do óleo essencial, as formas foram suscetíveis a 97 e 86%, respectivamente. E também, *L. major* apresentou maior relação dose-dependente.

Além disso, para nenhuma das espécies testadas, o óleo essencial não obteve resultados superiores ao do controle positivo (Anfotericina B).

E por fim, Fabri et al (2012a), avaliou a atividade antileishmania de psicorubrina, isolada do extrato em diclorometano de *M. frigidus*, frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* (IFLA/Br/67/PH8), *L. major* (MRHO/SU/59/P), *L. braziliensis* (MHOM/Br/75/M2903) e *L. chagasi* (MHOM/Br/74/PP75) (M'BONGO et al., 1997; BRAGA et al., 2007). A partir dos ensaios, obteve promissora atividade leishmanicida para as quatro espécies, e também, com valores de CI50 acima de 3 μ M. Além disso, tal composto (1,7 μ M) obteve resultado bem semelhante ao do controle positivo Anfotericina B (1,9 μ M) para a espécie de *L. chagasi*.

Dessa forma, *M. frigidus* é uma potencial espécie para o tratamento da esquistossomose, pois diminuiu consideravelmente a gravidade da doença, bem como, a carga parasitária sem alterar a função hepática. Além disso, também possui ação leishmanicida contra as espécies *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. chagasi* e *L. major* e é uma importante fonte terapêutica já que há uma resistência dos parasitas às drogas convencionais, pelo fato da leishmaniose ser uma doença negligenciada que afeta a população a nível mundial. Além disso, tratamentos derivados dessa planta podem amenizar e reduzir os efeitos colaterais por agirem seletivamente nas células dos parasitas.

4.2.3 Antioxidante

O estresse oxidativo é uma condição de desequilíbrio que resulta na incapacidade do organismo em neutralizar radicais livres, levando à situações patológicas como algumas doenças metabólicas, determinados tipos de câncer, bem como o envelhecimento precoce (CONRAD et al., 2018; PHANIENDRA, JESTADI e PERIYASAMY, 2015). As substâncias antioxidantes, por sua vez, são aquelas que possuem a capacidade de agir nas reações oxidativas, dificultando ou desacelerando a oxidação das moléculas (CRUZ, 2014). A presença de antioxidantes naturais nas plantas têm despertado grande interesse, dentre eles, pode-se destacar os flavonoides, compostos fenólicos, compostos contendo enxofre, taninos, alcaloides, diterpenos fenólicos e vitaminas (YASHIN et al., 2017). Ao longo dos estudos, *M. frigidus* apresentou potencial promissor para atividade antioxidante, que foi associado a sua constituição fitoquímica, principalmente a presença de

compostos fenólicos (FABRI et al., 2009; 2012b; CUNHA, 2017; FERREIRA et al., 2021).

A capacidade do extrato bruto, óleo essencial e frações das partes aéreas de *M. frigidus*, em doar prótons como mecanismo antioxidante foi investigada por meio dos ensaios de sequestro do radical livre DPPH e do poder de redução. Neste sentido, as frações diclorometânica, acetato de etila, butanólica e hidrometanólica, revelaram potencial promissor para as atividades testadas, sendo que a fração em acetato de etila foi a mais eficiente, com maior capacidade de reduzir o radical DPPH (CI50 de 6,9 μ g/mL) (FABRI et al., 2009). O óleo essencial, por sua vez, apresentou potencial de redução moderado para este radical (CI50 de 38 ± 8 μ g/mL) (FABRI et al., 2012b). Os autores pressupõem que, uma das substâncias responsáveis pela atividade do óleo essencial seja o salicilato de metila, anteriormente detectado por meio de CG/EM (FABRI et al., 2012b). O extrato metanólico das partes aéreas de *M. frigidus* e suas partições de polaridade crescente (hexano - PHC, diclorometano - PDC, acetato de etila - PAC e hidroalcoólica - PAGC) também exibiram um relevante potencial redutor, sendo PAC e PAGC, os extratos com melhor atividade para a redução do radical DPPH (CI50= $2,15 \pm 0,20$ e $6,90 \pm 0,75$ μ g/mL, respectivamente) (CUNHA, 2017; FERREIRA et al., 2021). Segundo os autores, a propriedade redox das amostras pode estar associada a presença de fenóis e flavonoides nos extratos, já que ambos os testes demonstraram uma correlação positiva com estes compostos (FABRI et al., 2009; CUNHA, 2017; FERREIRA et al., 2021).

A atividade antioxidante total do extrato metanólico e frações, também foi avaliada. Através do método de poder de redução do complexo fosfomolibdênio, foi medida a porcentagem antioxidante relativa aos padrões rutina, quercetina e ácido ascórbico. Desta forma, o extrato metanólico obteve resultados significativos (%AAR= $10,38 \pm 0,37\%$; %AAR= $33,80 \pm 5,88\%$ e %AAR= $51,52 \pm 1,66\%$, respectivamente) (CUNHA, 2017). As frações do extrato metanólico, no entanto, foram mais eficientes em reduzir o complexo fosfomolibdênio. Todas as frações apresentaram atividade antioxidante relativa a quercetina superior a 100%, destacando-se PAC e PAGC. PAC apresentou a maior atividade antioxidante relativa à rutina e quercetina (%AAR ácido ascórbico= $45,71 \pm 3,74$; %AAR quercetina= $312,72 \pm 25,59$; %AAR rutina= $120,35 \pm 9,85$). Enquanto PAGC, obteve a maior atividade relativa ao ácido ascórbico (%AAR ácido ascórbico= $85,50 \pm 3,01$; %AAR

quercetina= $222,16 \pm 7,82$ e %AAR rotina= $32,47 \pm 1,14$ (FERREIRA et al., 2021).

A fim de avaliar o perfil de inibição da peroxidação lipídica para MFM, os autores realizaram o método de oxidação do sistema β -caroteno/ácido linoleico para o extrato metanólico e frações das partes aéreas de *Mitracarpus frigidus*. Os resultados obtidos demonstraram que MFM inibiu $45,10 \pm 1,79\%$ da oxidação do ácido linoleico. Além disso, a curva de decaimento do extrato apresentou inclinação semelhante à rotina (controle positivo), com proteção do sistema contra oxidação, durante todo o teste. Dessa forma, é possível dizer que MFM promove o bloqueio da peroxidação lipídica. Quanto à eficiência antioxidante, MFM foi eficiente apenas na etapa de reação em cadeia para formação de peróxidos ($F1 = 0,49 \pm 0,04$), mas não participa de outras reações durante o processo oxidativo ($F2 = 1,34 \pm 0,01$). Assim, age no processo inicial da oxidação (CUNHA, 2017).

Em relação às frações de MFM, PAC ($70,31 \pm 0,48\%$) e PDC ($57,06 \pm 6,74\%$) foram tão eficientes quanto aos padrões rotina ($53,47 \pm 1,07\%$) e quercetina ($57,51 \pm 2,45\%$) em inibir a oxidação do ácido linoleico, sem diferença estatística ($p < 0,05$). Para a curva de decaimento, todas as amostras testadas apresentaram perfil de decaimento significativamente diferente do controle negativo. Além disso, PHC e PDC apresentaram uma curva similar à rotina, enquanto PAC apresentou menor decaimento em relação aos controles positivos até 75 minutos. Portanto, pode-se dizer que as frações são potencialmente capazes de retardar/inibir a reação de oxidação do β -caroteno, induzida pelos produtos de degradação oxidativa do ácido linoleico. No que diz respeito à eficiência antioxidante, todas as partições apresentaram valores significativos para F1, sendo estatisticamente semelhante a rotina ($p < 0,05$) ($F1 = 0,52 \pm 0,04$), portanto, foram capazes de bloquear a reação em cadeia por meio da interação com os radicais peróxilas. As amostras também foram ativas para a segunda fase da peroxidação lipídica, exceto PDC e PAC, além disso, PAGC foi a fração mais eficiente em inibir outras reações da oxidação ($F2 = 0,63 \pm 0,15$) (FERREIRA et al., 2021).

4.2.4 Anti-inflamatória

A inflamação é uma resposta específica da microcirculação a lesão dos tecidos, possui cinco características (rubor, calor, edema, dor e prejuízo funcional), e também, pode ser classificada em diferentes fases: fase inicial (aguda) ou fase proliferativa (crônica). Além disso, pode levar a uma cascata de

reações bioquímicas. Para o tratamento das inflamações, atualmente, utiliza-se de anti-inflamatórios não esteroidais (inibidores específicos ou não da COX) e glicocorticóides, mais utilizados nas inflamações crônicas. Entretanto, os anti-inflamatórios naturais surgem como uma alternativa, devido ao forte componente natural e cultural, além de possuírem menos efeitos colaterais e máximo de eficácia oriundo dos fitocompostos (SANTOS, 2019; RAMOS et al., 2020).

Nesse âmbito, Fabri et al (2014b), avaliou a atividade anti-inflamatória de MFM em modelo in vivo através dos ensaios de edema de pata de rato induzido por carragenina (MFM testada oralmente); determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS); atividade da enzima catalase; ensaio da atividade da ciclooxigenase (COX); peritonite em camundongos induzida por carragenina (MFM testada oralmente); edema de ouvido induzido por óleo de cróton (MFM testada oralmente e topicamente); ensaio da mieloperoxidase; edema de orelha induzido por etilfenilpropiolato (EPP) (MFM testada oralmente e topicamente); granuloma de esfera de algodão (MFM testada oralmente); e por fim, a estimativa do malondialdeído plasmático. Esse estudo é o primeiro relato desses ensaios anti-inflamatórios sobre o extrato metanólico de *M. frigidus* (WINTER, RISLEY e NUSS, 1962; NAIK, AGSHIKAR e ABRAHAM, 1980; BRADLEY et al., 1982; BRATTSAND et al., 1982; AEBI, 1984; GRISWOLD et al., 1987; NAKHAI et al., 2007; ROCHA et al., 2008).

Os resultados obtidos revelaram que o extrato (100 e 300 mg/Kg) reduziu o volume do edema em relação ao veículo significativamente, como também, agiu semelhante a dexametasona e indometacina (controles positivos). Além disso, houve uma diminuição da porcentagem máxima de inibição, com o aumento da concentração do extrato (de 55 para 47%). Em adição, os níveis de MDA e a atividade da catalase foram reduzidos em ambas as concentrações do extrato, devido a redução do estresse oxidativo e inibição da inflamação, respectivamente. Já em relação a COX e as isoformas, os valores obtidos revelam que o extrato age equivalente a indometacina, assim, MFM reduziu de forma expressiva a expressão total de COX, além de, mostrarem porcentagem relativa de inibição de COX-2 ($54 \pm 1,0$ e $55 \pm 1,2\%$, respectivamente), sugerindo ação seletiva para a mesma. Além do mais, na concentração de 300 mg/Kg, o extrato agiu in vivo, semelhante a dexametasona (FABRI et al., 2014b).

Ainda, o extrato inibiu a migração peritoneal de leucócitos em ambas as concentrações de MFM na peritonite

induzida por carragenina, como também, exibiu a capacidade de diminuir a migração de neutrófilos e amenizou a cascata ativada após ação da carragenina. Os ensaios de edema de orelha induzidos por óleo de cróton e por EPP evidenciaram que o extrato tem ação oral e tópica semelhante aos controles positivos. O ensaio de mieloperoxidase e o índice de infiltração de neutrófilos em tecidos de inflamação também demonstraram que MFM é capaz de reduzir a atividade da enzima de forma relevante em relação ao controle negativo (FABRI et al., 2014b).

Posteriormente, o experimento do granuloma induzido por esfera de algodão demonstrou que o extrato possui ação em ambas as concentrações, inibição de 19 em MFM 100 mg/Kg, 25 em MFM 300 mg/Kg e 50% para dexametasona. Já após secagem, a inibição foi igual a 20, 28 e 48 %, respectivamente. Houve redução dos níveis de MDA devido a ação antilipoperoxidativa do extrato, porém não exibiu forte ação frente ao estresse oxidativo. Além disso, um ponto promissor foi que não foi evidenciado qualquer distúrbio gástrico nos animais tratados com o extrato metanólico. Em contrapartida, os controles positivos evidenciaram: mortes, hematúria e melena para indometacina, e perda de peso para dexametasona. Por fim, os autores acreditam que o potencial antioxidante do extrato se deve à presença de fitoconstituintes identificados no estudo, são eles: Kaempferol, rutina e ácido ursólico, pelo fato de estarem envolvidos na atividade anti-inflamatória e antioxidante e seus potenciais já terem sido relatados na literatura (FABRI et al., 2014b).

Outro estudo da espécie sobre a atividade anti-inflamatória foi o de Fabri et al (2014d), no qual avaliou de forma *in vivo* a ação do ácido ursólico e ursolato de metila (compostos isolados do extrato hexânico das partes aéreas de *M. frigidus*). Foram realizados ensaios, como, o edema de pata de rato induzido por carragenina, determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), atividade da enzima catalase e peritonite em camundongos induzida por carragenina (WINTER, RISLEY e NUSS, 1962; AEBI, 1984; GRISWOLD et al., 1987; NAKHAI et al., 2007). Este estudo foi pioneiro na identificação desses compostos, e também no estudo da ação anti-inflamatória do ursolato de metila e no relato de atividade anti-inflamatória *in vivo* em baixas concentrações (0,5 mg/Kg) para o ácido ursólico. Os resultados demonstraram que houve diminuição significativa dos níveis de MDA, ou seja, redução do estresse oxidativo; e também, os compostos foram capazes de reduzir a atividade da catalase no processo inflamatório induzido por carragenina.

Além disso, os fitocompostos diminuem o edema de pata, sendo que a porcentagem máxima foi 30 minutos após a formação do edema, com resultados superiores aos controles positivos utilizados (dexametasona e indometacina). Em relação ao efeito anti-inflamatório, o ácido ursólico destacou-se, uma vez que, inibiu cerca de 80 a 90% do edema durante todo o ensaio. Já no modelo bifásico, ambos compostos agiram semelhante aos controles positivos utilizados tanto na fase inicial, quanto na máxima. Foi observado ação na fase inicial apenas, do ursolato de metila na concentração de 0,5 mg/Kg após três horas, inibindo os mediadores de inflamação. Além do mais, os compostos diminuem a migração peritoneal de leucócitos. Por último, o ácido ursólico exibiu atividade anti-inflamatória superior ao ursolato de metila, pois diminuiu significativamente a migração de leucócitos e neutrófilos em ambas as concentrações testadas, em especial exibiu grande potencial na inibição na concentração de 0,5 mg/Kg (FABRI et al., 2014d).

A fim de avaliar a atividade anti-inflamatória de MFM, Cunha (2017), realizou ensaios de avaliação da produção de óxido nítrico (NO) e atividade de metaloproteinases pelo método BCA (SILVA et al., 2017). Assim, os valores obtidos nos experimentos revelaram que MFM na concentração de 25 µg/mL exibiu potente redução do NO ($13,3 \pm 1,5 \mu\text{M}$). Logo, o extrato controla a inflamação e a lesão tecidual. Em contrapartida, a atividade da metaloproteinase foi analisada por zimografia em eletroforese em gel de poliacrilamida com gelatina e evidenciou que, com o aumento da concentração de MFM, houve uma maior redução da atividade de MMP-9, e também, que MFM não inibiu a atividade de MMP-2.

Estudos mais recentes também avaliaram a atividade anti-inflamatória de MFM, como o de Fabri et al (2021), que investigou pela primeira vez o potencial das defesas antioxidantes no processo de inflamação aguda *in vivo*, nos tecidos do fígado em infecções por *Salmonella sp.*, no qual realizou a determinação de malondialdeído, atividade da catalase e atividade de metaloproteinases por meio de análise de zimogramas (AEBI, 1984; NAKHAI et al., 2007; LEE et al., 2009). A partir dos experimentos, concluiu-se que o extrato tem a capacidade de reduzir os níveis de MDA e de catalases nos animais tratados com a mesma, além de auxiliar no tratamento da inflamação da salmonelose. Em adição, MFM foi capaz de reduzir o estresse oxidativo e inibir o processo inflamatório. Além disso, o extrato é capaz de diminuir as atividades das metaloproteinases MMP-2 e MMP-9 *in vivo*. Por fim, os autores pressupõem que o mecanismo de ação envolvido pode estar

correlacionado com os fitocompostos identificados e à diminuição da expressão do gene da ciclooxigenase (COX), em especial a COX-2, uma vez que, as alterações hematológicas observadas no estudo, podem ter sido causadas pela mesma.

Dessa forma, pode-se concluir que *M. frigidus* é uma planta promissora no que diz respeito a atividade anti-inflamatória, tanto em ensaios *in vitro*, quanto *in vivo*. Além disso, vale ressaltar que, alguns mecanismos já foram inicialmente elucidados, bem como, alguns compostos responsáveis foram isolados e identificados.

4.2.5 Antitumoral

O câncer é uma doença genética complexa, de caráter crônico, caracterizada pelo crescimento celular desordenado, invasão de tecidos e metástase, além de se apresentar como um importante problema de saúde pública, devido a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. Visto que, atualmente, o câncer e as neoplasias são responsáveis por mais de 70% dos óbitos, o desenvolvimento de pesquisas a partir de extratos e compostos vegetais tem se tornado relevante para a obtenção de fármacos antitumorais mais efetivos (COSTA e CAVALCANTE, 2018; DUARTE et al., 2021).

Acerca da atividade antitumoral, Fabri et al (2012ca), avaliaram o potencial do extrato metanólico de *Mitracarpus frigidus* (MFM) e da psicorubrina (composto isolado do extrato em diclorometano das partes aéreas de *M. frigidus*), respectivamente, por meio dos ensaios de avaliação do efeito citotóxico contra linhas de células humanas tumorais (Jurkat, HL60 e MCF-7), utilizando MTT (brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolium) e o ensaio de fragmentação de DNA, seguindo o protocolo proposto por Mosmann (1983) e Nicoletti et al (1991).

Como resultado, MFM foi citotóxico apenas para as linhagens HL60 (89% de inibição do crescimento) e Jurkat (83% de inibição do crescimento), com valores semelhantes ao Etoposídeo (medicamento de referência), e o extrato não induziu um aumento da fragmentação de DNA para as duas linhagens supracitadas, quando comparadas ao controle negativo. Portanto, MFM induziu morte celular não apoptótica, geralmente atribuída à autofagia, pois reduziu a viabilidade celular e induziu o nível de fragmentação superior ao controle positivo (FABRI et al., 2012c).

Já a psicorubrina, demonstrou ser tóxica para as células HL60 e Jurkat, e tumores sólidos, tais como câncer de mama (MCF-7), sendo que, para a linhagem MCF-7, o composto

revelou ação significativa (CI50= 1,1 μ M), superando o controle positivo (Etoposídeo) (CI50 >50 μ M). Além disso, a psicorubrina induziu o aumento da fragmentação de DNA em células de HL60 e MCF-7 quando comparada ao controle negativo, exibindo efeito celular tipo dependente, bem como, demonstrou um potencial pró-apoptose melhor do que o controle negativo (Psicorubrina= 43 μ M; Etoposídeo= 14 μ M). Logo, os autores acreditam que o composto ativa a via da apoptose (FABRI et al., 2012a).

Por último, Fabri et al (2014d), avaliou a atividade antitumoral dos compostos ácido ursólico e ursolato de metila frente à quatro linhagens celulares (Jurkat, HL60, MCF-7 e HCT), a partir dos ensaios de avaliação do efeito citotóxico contra linhas de células humanas tumorais (MTT); fragmentação de DNA e citotoxicidade contra células de mamíferos, conforme os métodos de Mosmann (1983), Nicoletti et al (1991) e Carmo et al (2011).

De acordo com o resultado, o ácido ursólico mostrou-se ativo para todas as linhagens testadas (DE50= 4,2 a 35,7 μ g/mL), com destaque para a linhagem Jurkat, na qual o composto obteve ação próxima ao controle positivo. Em contrapartida, o ursolato de metila (DE50= 22,7 μ g/mL) foi ativo apenas para a linhagem HL60. Além disso, ambos compostos aumentaram a fragmentação de DNA em todas as linhagens quando comparados ao controle negativo, o que sugere a ação de tais compostos na via de apoptose (FABRI et al., 2014d).

Dessa forma, os estudos apresentados aqui, demonstram relevância para as futuras terapias antitumorais com enfoque na morte celular.

4.2.6 Citotóxica

O uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças e males sempre esteve presente em diversas culturas e populações, porém muitas plantas não possuem seus efeitos colaterais ou tóxicos descritos na literatura. A presença de alguns compostos naturais em extratos pode apresentar toxicidade ao usuário e ao meio ambiente, logo, estudos de toxicidade são imprescindíveis, pois estabelecem a atividade tóxica de metabólitos isolados e extratos de plantas, podendo revelar o tempo e/ou a concentração em que o material em estudo é potencialmente prejudicial ou benéfico à saúde. As pesquisas científicas que avaliam a citotoxicidade devem preceder a eficácia e viabilidade de um composto para a produção de um medicamento seguro (MORENO et al., 2018; DE FREITAS et al., 2019; DA HORA, 2020; DA COSTA et al., 2022).

Nesse contexto, Fabri (2008) e Fabri et al (2012b; 2020), avaliaram a atividade citotóxica frente à *Artemia salina* para o extrato bruto de MFM e suas partições (1000, 100 e 10 µg/mL), para o óleo essencial de *M. frigidus* (10 a 1000 µg/mL) e para o extrato diclorometano (MFD) e suas 20 frações (MFD1 a MFD20) (1000, 500, 250, 100 e 10 µg/mL), conforme os protocolos propostos por Meyer et al (1982), e modificada por Afonso-Neto (2003).

Como resultados, o extrato bruto de MFM e as partições, hexânica e diclorometânica, foram citotóxicas frente à *A. salina* (LC50 de 127, 61 e 111 µg/mL, respectivamente), sendo também considerável a citotoxicidade das frações diclorometânica (CH₂Cl₂: F2, F3, F5, F6, F7) (LC50 ≤ 20 µg/mL). O óleo essencial de *M. frigidus* apresentou citotoxicidade moderada frente à *A. salina* (LC50 de 88 ± 10 µg/mL), em comparação ao controle positivo (Timol: LC50 de 1,4 ± 0,7 µg/mL). As frações MFD2, MFD3, MFD5 a MFD7p do extrato MFD também apresentaram citotoxicidade significativa (LC50 ≤ 20 µg/mL) (FABRI, 2008; FABRI et al., 2012b; 2020).

Outro teste citotóxico realizado por Fabri et al (2009), Fabri et al (2014ad) e Cunha (2017) para *M. frigidus*, foi o ensaio de MTT contra células de mamíferos, com o intuito de avaliar a especificidade frente às espécies de *Leishmania* sp. Foram testados o extrato bruto de MFM e suas frações (15 a 250 µg/mL); o extrato hexânico (MFH) e suas nove frações (MFH1 a MFH9) (150 a 15 µg/mL); bem como o ácido ursólico e ursolato de metila (125 a 7,5 µg/mL) isolados do extrato hexano, de acordo com o método de Mosmann (1983) e Carmo et al (2011).

Em conformidade com os resultados, o extrato bruto de MFM e a fração diclorometânica apresentaram toxicidade contra as células de mamíferos (CI50 de 130 e 31 µg/mL, respectivamente) (FABRI et al., 2009). Em contrapartida, apesar de MFH ter apresentado alguma toxicidade contra células de mamíferos, suas frações MFH7 e MFH8 foram 15,6 e 17,9 vezes mais seletivas para o parasita intracelular do que às células do hospedeiro, respectivamente, com especificidade para as formas amastigotas. A citotoxicidade do MFH foi diferente do encontrado por Fabri et al (2009), que detectou CC50 de 18,2 µg/mL, logo não apresentou toxicidade. Tal fato, provavelmente ocorreu, visto que, utilizaram métodos diferentes para essa atividade (FABRI et al., 2014a).

Apesar de uma certa citotoxicidade dos triterpenoides pentacíclicos frente às células de mamíferos, o ácido ursólico e

ursolato de metila foram 7,5 e 5,6 vezes mais seletivo para o parasita intracelular do que para as células hospedeiras, respectivamente, demonstrando especificidade para as formas amastigotas de *Leishmania* sp. (FABRI et al., 2014d). Com relação aos resultados de Cunha (2017), observou-se que MFM nas concentrações de 25 e 50 µg/mL resultaram na proliferação celular (119 ± 1 e 111 ± 4% de viabilidade celular, respectivamente). Já nas concentrações de 75 e 100 µg/mL, percebeu-se uma ligeira citotoxicidade, reduzindo a proliferação celular (80 ± 4% e 82 ± 5% de viabilidade celular, respectivamente). Dessa forma, o extrato não apresentou toxicidade significativa nas concentrações testadas (CUNHA, 2017).

Por último, Fabri et al (2012c), avaliou a atividade citotóxica in vivo do extrato MFM, a partir da toxicidade oral aguda, nas concentrações de 10, 100, 1000 e 2000 mg/Kg; bem como, a toxicidade subcrônica, na qual, os animais receberam MFM nas concentrações de 100, 300 e 1000 mg/Kg.

Quanto à toxicidade aguda, MFM apresentou baixa toxicidade, visto que, a dose letal mínima (DL50) de MFM para os animais foi superior a 2000 mg/Kg. Já a toxicidade subcrônica evidenciou um aumento no consumo de água nos grupos tratados com MFM, sendo diretamente proporcional à dose administrada. Por outro lado, os grupos tratados com MFM mostraram uma redução na ingestão de alimentos; e, houve uma diminuição significativa nos grupos tratados com MFM 300 e 1000 mg/Kg nas primeiras duas semanas, quando comparado ao grupo controle, porém, posteriormente, o ganho de peso corporal foi estabilizado para todos os grupos, e somente o peso do fígado dos animais tratados com MFM a 1000 mg/Kg apresentaram uma diferença significativa em relação ao grupo controle (FABRI et al., 2012c).

À vista disso, os estudos de perfil citotóxico aqui apresentados, são muito úteis para estudos futuros in vivo e clínico de *M. frigidus*, a fim de promover seu uso terapêutico de forma segura.

4.2.7 Atividade fotoprotetora

A exposição da pele à radiação ultravioleta (UV) emitida pelo sol é responsável por diversos processos patológicos, como o câncer de pele, além do envelhecimento precoce (HIRATA, SATO e SANTOS, 2004; DAMIANI et al., 2006). O uso de filtros solares sintéticos, ao mesmo tempo que protege as células dos malefícios dos raios ultravioletas, podem causar toxicidade ou alergenicidade ao indivíduo. Frente a essa

informação, pesquisadores estudam alternativas para substituição ou redução da concentração dos filtros, de modo a amenizar esses efeitos nocivos (CUNHA, 2017). Dentre as alternativas, há um número significativo de pesquisas que relacionam os ativos vegetais como potenciais ativos fotoprotetores, já que, uma vez comprovado sua eficácia, podem potencializar a fotoproteção de uma formulação (CARVALHO et al., 2015; FERREIRA et al., 2021). Neste sentido, *M. frigidus* demonstrou potencial promissor para atividade fotoprotetora, principalmente devido à presença de flavonóides (CUNHA, 2017; FERREIRA et al., 2021).

A atividade fotoprotetora do extrato metanólico e frações das partes aéreas de *M. frigidus*, foi avaliada pelo método de Mansur et al (1986). No caso de MFM, avaliou-se a atividade do extrato livre e incorporado a uma formulação “oil free” à base de silicone, onde foi possível testar a atividade do extrato em associação com um filtro solar hidrossolúvel UVA e UVB (Ácido-2-fenilbenzimidazol-5-sulfônico e ácido-2-hidróxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfônico).

O extrato MFM apresentou maior absorbância que o filtro solar no intervalo da radiação UVA (320-400 nm), com picos em 220, 234, 304 e 316 nm, entretanto, nenhuma formulação apresentou FPS maior que seis, valor aceitável pela ANVISA para que um componente seja considerado fotoprotetor (ANVISA, 2012; CUNHA, 2017). Em relação às partições, a PAC (100 µg/mL) foi a única a apresentar atividade fotoprotetora, com FPS= 12,11, com picos de intensidade de absorção nas regiões UVA, UVB e UVC, diferentemente das outras partições, que exibiram picos de intensidade de absorção somente na região UVC. Logo, os autores sugerem que a PAC, poderia potencializar a fotoproteção do filtro solar de referência hidrossolúvel, o qual possui uma intensidade de absorção maior nas regiões UVB e UVC, produzindo assim, uma fotoproteção de amplo espectro (FERREIRA et al., 2021).

MFM também foi testado pelo método de COLIPA. Neste, a combinação do extrato com o filtro solar de referência apresentou sinergismo. As formulações compostas por filtro 10% e a associação de 5% de MFM e 5% do filtro exibiram FPS maior que seis. Além disso, a análise do FPS após a radiação, revelou que a maioria das formulações têm estabilidade fotoprotetora. No entanto, a análise da atividade fotoprotetora do extrato pelos métodos de Mansur e COLIPA evidenciaram resultados estatisticamente diferentes ($p < 0,05$) (CUNHA, 2017).

4.2.8 Atividade laxativa

A constipação intestinal é uma doença funcional do intestino, podendo ser referida como fezes endurecidas, esforço excessivo no ato evacuatório, evacuações infrequentes e sensação de evacuação incompleta (GALVÃO-ALVES, 2013). Os laxativos são frequentemente utilizados nesta condição, e conforme os dados da literatura, várias plantas apresentam propriedades laxativas, como por exemplo, a espécie *Senna alexandrina* Miller, amplamente utilizada pela população brasileira na forma de fitoterápico ou chá devido às suas propriedades laxativas, atribuídas aos compostos antraquinônicos (OLIVEIRA et al., 2012). Neste sentido, a presença de antraquinonas em *Mitracarpus frigidus* despertou o interesse em determinar a atividade laxativa desta espécie, que apresentou potencial para as atividades testadas (FABRI et al., 2012c).

Para a determinação da atividade laxativa, foi realizado o método proposto por Capasso et al (1986), em que a administração oral do extrato metanólico das partes aéreas de *M. frigidus* aumentou significativamente a produção de fezes 0–8 horas após sua administração, sendo a atividade laxante do MFM semelhante à do medicamento de referência, bisacodil. Ressalte-se ainda, que os animais tratados mostraram poucas fezes pastosas, sem, no entanto, o aparecimento de fezes aquosas. Da mesma maneira, após 16 horas, embora todos os grupos tenham aumentado a quantidade de fezes produzidas, nenhuma diferença no peso das fezes foi observada entre os diferentes tratamentos, exceto para o grupo tratado com solução salina. Os autores sugerem que tal fato ocorreu, porque após 8 horas de tratamento, os animais tiveram livre acesso à alimentação (FABRI et al., 2012c).

A fim de testar o efeito do MFM na motilidade intestinal, utilizou-se o método descrito por Jansen e Jageneau (1957) e Wong e Wai (1981). Neste, os grupos tratados com MFM mostraram um aumento significativo na via do carvão em comparação com o grupo tratado com solução salina e bisacodil. Além disso, não foi observado nenhuma relação com a dose administrada. Sendo assim, a diferença significativa entre a atividade de MFM e do medicamento referência, segundo os autores, foi provavelmente devido ao fato de que o bisacodil apenas começou a exercer sua atividade entre 6 e 12 horas após a administração (FABRI et al., 2012c).

5 Conclusão

A revisão sistemática apresentada reuniu estudos científicos acerca da composição química e principais atividades biológicas de *Mitracarpus frigidus* relatadas na literatura, e ressalta que a planta exibe etnofarmacologia positiva. Diante desse cenário, *M. frigidus* apresenta um potencial farmacológico

6 Referências

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in enzymology**, v. 105, p. 121-126, 1984.

AFONSO-NETO, I. S. **Atividade moluscicida e repelente de três espécies de Euphorbia (Euphorbiaceae) sobre Leptinaria unilamellata d'Orbygni (Gastropoda: Subulinidae)**. 54 f. Dissertação - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2003.

ANVISA. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. **Resolução - RDC nº 30, de 01 de junho de 2012**, Brasília, 2012.

ARAÚJO, N. et al Oxamniquine, praziquantel and lovastatin association in the experimental schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 103, n. 5, p. 450-454, 2008.

BAPTISTA, A. B. As bactérias multirresistentes hospitalares e as plantas medicinais. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 4, n. 4, p. 1-2, 2017.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.

BISIGNANO, G. et al Antimicrobial activity of *Mitracarpus scaber* extract and isolated constituents. **Letters in Applied Microbiology**, v. 30, n. 2, p. 105-108, 2000.

BONGOMIN, Felix et al Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. **Journal Of Fungi**, p. 1-29. 18 out. 2017.

BRADLEY, P. P. et al Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker.

promissor, que faz dessa espécie uma fonte natural para o desenvolvimento de futuras formulações farmacêuticas. Entretanto, são necessários mais estudos farmacológicos, clínicos e toxicológicos, para que seja comprovada sua segurança e eficácia, a fim de promover seu uso terapêutico.

Journal of Investigative Dermatology, v. 78, n. 3, p. 206-209, 1982.

BRAGA, F. G. et al Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 396-402, 2007.

BRATTSAND, R. et al Influence of 16 α , 17 α -acetal substitution and steroid nucleus fluorination on the topical to systemic activity ratio of glucocorticoids. **Journal of Steroid Biochemistry**, v. 16, n. 6, p. 779-786, 1982.

CAMPOS, L. M. **Atividade antifúngica in vitro e in vivo do extrato metanólico de Mitracarpus frigidus na sua forma livre e incorporado a uma formulação à base de quitosana**. 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Doenças Infectoparasitárias) - Faculdade de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2020.

CAMPOS, L. M. et al Development and in vivo evaluation of chitosan-gel containing *Mitracarpus frigidus* methanolic extract for vulvovaginal candidiasis treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, p. 110609, 2020.

CAMPOS, L. M. et al *Mitracarpus frigidus*: A promising antifungal in the treatment of vulvovaginal candidiasis. **Industrial Crops and Products**, v. 123, p. 731-739, 2018.

CAMPOS, L. M. et al *Mitracarpus frigidus* is active against *Salmonella enterica* species including the biofilm form. **Industrial Crops and Products**, v. 141, p. 111793, 2019.

CAMPOS, L. M. **Potencial antibacteriano de Mitracarpus frigidus frente à espécies de Salmonella spp.: estudo em células planctônicas e biofilme**. 2017. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de

Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

CAPASSO, F. et al Laxatives and the production of autacoids by rat colon. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 38, n. 8, p. 627-629, 1986.

CARMO, A. M. L. et al Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum (II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 3, p. 204-209, 2011.

CARVALHO, J. C. S. et al Estudo do impacto da utilização de ativos vegetais em fotoprotetores. **InterfaceHS - Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 62-82, 2015.

CONRAD, M. et al Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. **Genes & Development**, v. 32, p. 602-619, 2018.

COSTA, A. C. F.; CAVALCANTE, G. M. Atividade antitumoral in vitro de *Prosopis juliflora* frente a células de câncer de mama e câncer de ovário. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 9, n. 1, p. 130-136, 2018.

CRUZ, Richtier Gonçalves da. **Atividade antioxidante de extratos vegetais: estudo das condições de extração e aplicação em sistema lipídico**. 2014. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências, Área de concentração: Ciência e Tecnologia em Alimentos) - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2014. Disponível em: <http://www.sbicafe.ufv.br/handle/123456789/11993>. Acesso em: 27 set. 2021.

CUNHA, Paula Spagnol da. **Avaliação do potencial antioxidante, anti-inflamatório e fotoprotetor in vitro do extrato metanólico das partes aéreas de *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae)**. 2017. 112 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

DA COSTA, K. C. M. et al Avaliação dos potenciais antioxidante e tóxico de amidas aromáticas sintetizadas seguindo

a Química Verde. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. 1-8, 2022.

DA HORA, Natan Rodrigues Santana. **Avaliação metabolômica e atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana de extratos do estigma de *Zea mays* L.** 136 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Biologia Celular) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2020.

DAMIANI, E. et al Changes in ultraviolet absorbance and hence in protective efficacy against lipid peroxidation of organic sunscreens after UVA irradiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 82, n. 3, p. 204-213, 2006.

DALZIEL, John M. **Useful Plants of West tropical Africa**. London: The Crown Agents for Overseas Colonica, 1937.

DE FREITAS, V. M. et al Avaliação da atividade tóxica e citotóxica de extratos da planta *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & Perry. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 6, n. 1, p. 67-80, 2019.

DE PAULA, R. C. et al In vitro antileishmanial activity of leaf and stem extracts of seven Brazilian plant species. **Journal of ethnopharmacology**, v. 232, p. 155-164, 2019.

DUARTE, M. S. L. O. et al Atividade antitumoral de extratos obtidos do epicarpo de *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel sobre tumor sólido de Ehrlich. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6090-6102, 2021.

EKALU, A. Medicinal uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Mitracarpus* species (Rubiaceae): a review. **Elsevier**. Nigeria, v. 11, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468227620304294#!>. Acesso em: 18 jan. 2021.

ETIENNE, O. K. et al Chemical characterization, antioxidant and enzyme inhibitory effects of *Mitracarpus hirtus* extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 194, p. 113799, 2021.

FABRI, R. L. et al Antibacterial and leishmanicidal effects of the hexane extract of *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae) aerial

parts. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 95, n. 2, p. 695-714, 2014a.

FABRI, R. L. et al Anti-inflammatory and antioxidative effects of the methanolic extract of the aerial parts of *Mitracarpus frigidus* in established animal models. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 66, n. 5, p. 722-732, 2014b.

FABRI, R. L. et al Antitumor, antibiotic and antileishmanial properties of the pyranonaphthoquinone psychorubrin from *Mitracarpus frigidus*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 1081-1090, 2012a.

FABRI, R. L. et al Chromatographic fingerprint analysis and effects of the medicinal plant species *Mitracarpus frigidus* on adult *Schistosoma mansoni* worms. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 1-10, 2014c.

FABRI, R. L. et al Essential oil of *Mitracarpus frigidus* as a potent source of bioactive compounds. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 1073-1080, 2012b.

FABRI, Rodrigo Luiz. Estudo fitoquímico de *Mitracarpus frigidus* (Willd. ex Roem. & Schult.) K. Schum. biomonitorado pela atividade antimicrobiana e avaliação das atividades citotóxica, leishmanicida e antioxidante. 2008. 141f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas na área de Genética e Biotecnologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2008. Disponível em: https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/3848/1/rodrigolui_zfabri.pdf. Acesso em: 19 jan. 2021.

FABRI, R. L. et al In-vivo laxative and toxicological evaluation and in-vitro antitumor effects of *Mitracarpus frigidus* aerial parts. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 64, n. 3, p. 439-448, 2012c.

FABRI, R. L. et al *Mitracarpus frigidus* aerial parts exhibited potent antimicrobial, antileishmanial, and antioxidant effects. *Bioresource Technology*, v. 100, n. 1, p. 428-433, 2009.

FABRI, R. L. et al *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae) inhibits inflammatory and oxidative stress mediators in *Salmonella* sp.

mouse infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 73, n. 1, p. 82-92, 2021.

FABRI, Rodrigo Luiz. *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae): **Potencial farmacológico, avaliação toxicológica e identificação de substâncias bioativas**. 2013. 242 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas, Área de concentração Genética e Biotecnologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/5288/1/rodrigolui_zfabri.pdf. Acesso em: 18 jan. 2021.

FABRI, R. L. et al Pentacyclic triterpenoids from *Mitracarpus frigidus* (Willd. ex Roem. & Schult.) K. Schum: in vitro cytotoxic and leishmanicidal and in vivo anti-inflammatory and antioxidative activities. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, n. 12, p. 5294-5304, 2014d.

FABRI, R. L. et al Potencial antimicrobiano, citotóxico e leishmanicida do extrato em diclorometano das partes aéreas de *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae). *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2020.

FERREIRA, K. C. et al Avaliação das atividades antioxidante e fotoprotetora in vitro de partições do extrato metanólico de *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae). *HU Revista*, v. 47, p. 1-10, 2021.

GALVÃO-ALVES, J. Constipação intestinal. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 101, n. 2, p. 31-37, 2013. Disponível em: <https://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2013/v101n2/a3987.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2021.

GRISWOLD, D. E. et al SK&F 86002: a structurally novel anti-inflammatory agent that inhibits lipooxygenase-and cyclooxygenase-mediated metabolism of arachidonic acid. *Biochemical pharmacology*, v. 36, n. 20, p. 3463-3470, 1987.

HIRATA, L. L.; SATO, M. E. O.; SANTOS, C. A. M. Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 23, n. 3, p. 418-424, 2004.

- HAYASHI, M. A.; BIZERRA, F. C.; DA SILVA JÚNIOR, P. I. Antimicrobial compounds from natural sources. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, p. 195, 2013.
- HOLETZ, F. B. et al Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.
- IROBI, O. N.; DARAMOLA, S. O. Antifungal activities of crude extracts of *Mitracarpus villosus* (Rubiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 40, n. 2, p. 137-140, 1993.
- JANSEN, P. A. J.; JAGENEAU, A. H. A new series of potent analgesics: dextro 2:2-diphenyl-3-methyl-4-morpholinobutyrylpyrrolidine and related amides. Part I - Chemical structure and pharmacological activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 381-400, 1957.
- JOHN-AFRICA, L. B. et al Sedative properties of *Mitracarpus villosus* leaves in mice. **International Journal of Biological and Chemical Sciences**, v. 8, n. 5, p. 2132-2142, 2014.
- KERHARO, J.; ADAM, J. G. **La pharmacopée sénégalaise traditionnelle: plantes médicinales et toxiques**. v. 1. Paris: Vigot Frères, 1974.
- LACERDA, Géisica Lugão. **Biofilmes microbianos e resistência a antibióticos**. 2013. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Curso de Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro - IFRJ, Rio de Janeiro, 2013.
- LEE, Y. et al Antifungal Drug Resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390-3411, 2020.
- LEE, Y. et al Taiwanese native plants inhibit matrix metalloproteinase-9 activity after ultraviolet B irradiation. **Molecules**, v. 14, n. 3, p. 1062-1071, 2009.
- LEMOS, A. S. O. et al Antifungal activity of the natural coumarin scopoletin against planktonic cells and biofilms from a multidrug-resistant *Candida tropicalis* strain. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. 1525, 2020.
- LEMOS, A. S. O. et al Antibacterial and antibiofilm activities of psychorubrin, a pyranonaphthoquinone isolated from *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae). **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. 724, 2018.
- MANSUR, J. S. et al Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 61, n. 4, p. 121-124, 1986.
- MARMITT, D. J. et al Plantas com potencial antibacteriano da relação nacional de plantas medicinais de interesse do Sistema Único de Saúde: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, v. 8, n. 2, p. 135-152, 2015.
- MARTINS, D.; NUNEZ, C. V. Secondary metabolites from Rubiaceae species. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13422-13495, 2015.
- MATOS, Francisco José de Abreu. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. Fortaleza: Editora UFC, 1997.
- MELO, Livia de. **Avaliação da atividade anti-Candida in vitro de Mitracarpus frigidus**: estudo em células planctônicas. 2017. 58f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.
- MEYER, B. N. et al Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982.
- M'BONGO, N. et al In vitro sensitivity of *Leishmania donovani* to organometallic derivatives of pentamidine. **Parasitology Research**, v. 83, n. 5, p. 515-517, 1997.
- MORENO, A. H. et al Avaliação da atividade antimicrobiana e citotoxicidade hemolítica em diferentes extratos vegetais. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 25, n. 1, p. 11-12, 2018.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

- NAIK, V. R.; AGSHIKAR, N. V.; ABRAHAM, G. J. S. Analgesic and anti-inflammatory activity in alcoholic extracts of *Cucumis trigonus Roxburghii*. **Pharmacology**, v. 20, n. 1, p. 52-56, 1980.
- NAKHAI, L. A. et al Benefits of *Zataria multiflora* Boiss in experimental model of mouse inflammatory bowel disease. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 4, n. 1, p. 43-50, 2007.
- NICOLETTI, I. et al A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. **Journal of Immunological Methods**, v. 139, n. 2, p. 271-279, 1991.
- OLIVEIRA, A. L. S. et al Avaliação da qualidade de amostras de *Senna alexandrina* Miller comercializadas em três estabelecimentos de Feira de Santana, Bahia. **Exatas Online**, v. 3, n. 2, p. 25-30, 2012.
- PEREIRA, Z. V.; CARVALHO-OKANO, R. M.; GARCIA, F. C. P. Rubiaceae Juss. da reserva florestal mata de paraíso, Viçosa, MG, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 207-224, 2006.
- PHANIENDRA, A., JESTADI, D.B., PERIYASAMY, L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 1, p. 11-26, 2015.
- PINHO, L. et al Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira, barbatimão, erva baleeira e do farelo da casca de pequi. **Ciência Rural**, v. 42, n. 2, p. 326-331, 2012.
- RAMOS, L. T. T. et al Avaliação da atividade antiinflamatória do extrato etanólico de *Byrsonima sericea* em edema de pata induzido por carragenina em camundongos. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 48734-48742, 2020.
- ROATT, B. M. et al Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, p. 8965-8977, 2020.
- ROCHA, F. F. et al Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 344-349, 2008.
- SANOGO, R. et al Selective antimicrobial activities of *Mitracarpus scaber* Zucc against *Candida* and *Staphylococcus* sp. **Phytomedicine**, v. 2, n. 3, p. 265-268, 1996.
- SANTOS, Izabelly Bianca da Silva. **Avaliação da composição química, atividades antioxidante, antiinflamatória e antinociceptiva de extratos da casca do fruto de *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg.** 2019. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.
- SILVA, J. B. et al New aspects on the hepatoprotective potential associated with the antioxidant, hypocholesterolemic and anti-inflammatory activities of *Vernonia condensata* Baker. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 198, p. 399-406, 2017.
- SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. The infection of laboratory hosts with cercariae of *Schistosoma mansoni* and the recovery of the adult worms. **Parasitology**, v. 55, n. 4, p. 695-700, 1965.
- TORRES-GUERRERO, E. et al Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, p. 750, 2017.
- WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G. W. Carrageenan-induced inflammation in hind paws of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. **Proceedings for the Society of Experimental Biology and Medicine**, v. 111, p.544-547, 1962.
- WONG, C. L.; WAI, M. K. Effects of aspirin and paracetamol on naloxone reversal or morphine-induced inhibition of gastrointestinal propulsion in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 73, n. 1 p. 11-19, 1981.
- YASHIN, A. et al Antioxidant activity of spices and their impact on human health: A review. **Antioxidants**, v. 6, n. 3, p. 70, 2017.