

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da Toxicidade Aguda, Antitumoral e Efeitos Inibitórios da Inflamação Aguda de *Drimys brasiliensis* (Winteraceae)

Mariana Cardoso Oshiro¹; Alcía de Souza Santos²
Alisson Macário de Oliveira³; Emanuelle Maria da Silva⁴; Helimarcos Nunes Pereira⁵
Jhonatta Alexandre Brito Dias⁶; Marcela Albuquerque de Oliveira⁷
Marília Gabriela Muniz Arruda⁸; Marcilene Souza da Silva⁹
Simone da Paz Leôncio Alves¹⁰; Ivone Antônia de Souza¹¹

Destaques

- (1) *D. brasiliensis* apresentou atividade anti-inflamatória e antitumoral em mamíferos *M. musculus*.
- (2) O extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* apresentou alto teor de compostos fenólicos.
- (3) *D. brasiliensis* apresentou baixa toxicidade, reforçando o consumo pelo uso tradicional.

RESUMO

O gênero *Drimys*, pertencente à família botânica Winteraceae, é amplamente reconhecido e valorizado. Suas espécies têm sido utilizadas na medicina popular para tratar diversos problemas de saúde, como dores gástricas, dor de dente e anemia. Em certas localidades, as folhas secas e as bagas dos frutos são empregadas como condimentos devido ao seu sabor apimentado. O estudo tem como objetivo avaliar o perfil fitoquímico, a toxicidade aguda e as atividades anti-inflamatórias e antitumoral do extrato etanólico das folhas de *Drimys brasiliensis*. Neste estudo, conduzimos uma análise do perfil fitoquímico e a quantificação de compostos fenólicos e flavonoides. Avaliamos a toxicidade aguda administrando uma dose de 2.000 mg.kg⁻¹ em camundongos. Além disso, investigamos a atividade anti-inflamatória por meio de modelos experimentais de edema de pata, peritonite e bolsão de ar, e realizamos um ensaio antitumoral utilizando o modelo de sarcoma 180. A análise cromatográfica revelou a presença das antocianidinas, compostos fenólicos, cumarinas, derivados antracênicos, terpenos, naftoquinonas, saponinas e triterpenos. O extrato demonstrou uma quantidade grande de compostos fenólicos e flavonoides. Observamos uma baixa toxicidade, com uma DL₅₀ superior a 2.000 mg.kg⁻¹. Adicionalmente, verificamos que o extrato apresentou inibição de leucócitos e neutrófilos nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹. No modelo de edema de pata, as concentrações de 100 e 200 mg.kg⁻¹ foram estatisticamente diferentes (p<0,05). No ensaio antitumoral a dose de 300 mg.kg⁻¹ resultou em inibição tumoral de 64,33%. Em vista desses resultados promissores, é necessário realizar estudos adicionais para compreender melhor a biodisponibilidade e a farmacocinética do extrato vegetal.

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

¹ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4972-7844>

² Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0009-0007-3220-2861>

³ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4152-150X>

⁴ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0781-6558>

⁵ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-1376-7660>

⁶ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4726-9990>

⁷ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0009-0008-0148-2191>

⁸ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3151-7953>

⁹ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9332-3911>

¹⁰ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil <https://orcid.org/0000-0002-4487-3044>

¹¹ Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil <https://orcid.org/0000-0002-9330-4593>

INTRODUÇÃO

A inflamação desempenha um papel fundamental no microambiente tumoral e é considerada um dos principais fatores contribuintes para a carcinogênese¹. O desequilíbrio no processo de óxido-redução causado pelo excesso de radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio (ROS), nitrogênio (RNS) e cloro (RCl), favorece a transformação de células normais em tumorais². A ativação da resposta imune e a produção de citocinas, interleucinas e fatores de crescimento, modulam a sinalização celular, promovendo o crescimento do tumor³. Além disso, as células tumorais podem se apropriar de vias e mecanismos do processo inflamatório para impulsionar sua proliferação⁴.

Estudos recentes têm revelado a presença de bactérias e fungos colonizando células tumorais, acrescentando mais um elemento ao complexo microambiente tumoral⁵. A combinação de infecção e inflamação desempenha um papel no desenvolvimento de certos tipos de câncer, como o câncer gástrico, associado à infecção crônica por *Helicobacter pylori*, e o carcinoma hepatocelular (HCC), relacionado à infecção crônica pelos hepatovírus⁶.

Abordagens terapêuticas inovadoras têm surgido como alternativas aos tratamentos invasivos e não seletivos. Estratégias terapêuticas que não visam apenas às células cancerígenas, mas também influenciam o microambiente tumoral, têm a capacidade de modular a resposta imune e interagir com a microbiota tumoral⁷. Dentre essas abordagens, os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido considerados potenciais candidatos na prevenção e tratamento do câncer, uma vez que alguns apresentam atividade antitumoral, além de um potente efeito anti-inflamatório⁸. As plantas medicinais também demonstram um potencial semelhante, pois muitas espécies possuem atividades antitumorais e anti-inflamatórias⁹, inclusive algumas são utilizadas popularmente no tratamento do câncer^{10,11}.

Drimys brasiliensis é uma espécie arbórea pertencente à família Winteraceae e nativa do Brasil. Essa planta é encontrada em matas de altitude e ciliares, em terrenos brejosos e bem drenados, sendo registrada desde o Nordeste (Bahia) até o Sul do país (Rio Grande do Sul)^{12,13}. Popularmente conhecida como “cataia”, “casca de anta”, “canela-amarga”, “para-tudo” e “caá-tuya”, há relatos de que povos indígenas observaram a anta (*Tapirus americanus*) alimentando-se da casca dessa espécie quando doente, justificando o nome popular dado à planta¹⁴.

Na medicina popular relatos indicam o uso das folhas e cascas de *D. brasiliensis* no tratamento de problemas gástricos, como dores intestinais, cólicas e prisão de ventre, entre outros. Além disso, a planta é considerada antiescorbútica, sudorífica e estimulante contra o desgaste físico e mental¹⁵.

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

MÉTODO

Coleta e Identificação do Material Vegetal

O material vegetal foi coletado no município de Curitiba-PR, sob as coordenadas geográficas 25°26'56.7"S 49°14'19.1"W, no mês de junho de 2018, no período da manhã, e o material vegetal foi identificado pelo engenheiro florestal Inti de Souza. Duas exsicatas foram confeccionadas e depositadas no Herbário Escola de Florestas Curitiba – EFC – sob o número de tomo 17.757, e no Herbário de Ciências Biológicas do Departamento de Ciências Biológicas da Ufpe, sob número 85.343. Foi realizado cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (Sisgen), sob número de cadastro ACE2610.

Extração e Rendimento

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

Prospecção Fitoquímica e Análise Quantitativa de Polifenóis e Flavonoides

Foi conduzida a prospecção fitoquímica do extrato de *D. brasiliensis*, visando a identificar os principais grupos de metabólitos secundários presentes. Para tal, utilizou-se o método cromatográfico conforme descrito por Wagner e Bladt¹⁶.

Além disso, o extrato de *D. brasiliensis* foi submetido à quantificação de compostos fenólicos totais e flavonoides, seguindo as metodologias estabelecidas por Singleton, Orthofer e Lamuela-Raventós¹⁷. A medida da absorvância foi realizada em um espectrofotômetro (modelo Shimadzu), utilizando um comprimento de onda de 415 nm. Os valores de absorvância obtidos foram comparados com as curvas de calibração construídas a partir dos padrões de quercetina e ácido gálico.

Animais e Aspectos éticos

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

Avaliação da Toxicidade Aguda

O ensaio de toxicidade aguda em camundongos foi conduzido de acordo com a OECD TG 423 (2002)¹⁸. Para este estudo, nove camundongos albinos *Swiss* fêmeas nulíparas da espécie *M. musculus*, com 8 semanas de vida, foram distribuídas aleatoriamente em três grupos de três, sendo um grupo controle, um grupo tratado na dose de 2.000 mg.kg⁻¹ e um grupo repetição da mesma dose 2.000 mg.kg⁻¹. Ao grupo controle foi administrado o veículo água destilada por via oral na proporção de 1 ml para cada 100g de peso corpóreo. Ao grupo tratado foi administrado o extrato etanólico de *D. brasiliensis* por via oral na dose de 2.000 mg.kg⁻¹. Os animais ficaram em jejum por 4 horas antes e 2 horas depois da administração do extrato ou veículo, no entanto tiveram livre-acesso à água. Após a administração do extrato, os animais foram observados individualmente para detectar quaisquer sinais de toxicidade imediatamente após 30 minutos até as primeiras 4 horas do estudo. Além disso, uma observação periódica foi realizada ao longo de um período de 14 dias para verificar a ocorrência de mortalidade e sinais de toxicidade nos animais. Durante todo o período de teste de 14 dias foram registrados o peso corporal dos animais, assim como o consumo de água e ração. Ao final do ensaio os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical e tiveram o fígado, o baço, os rins e os pulmões removidos para avaliações macroscópicas bem como para a determinação dos seus respectivos pesos relativos. Adicionalmente, amostras de sangue foram coletadas dos animais para avaliação dos parâmetros hematológicos (hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, CHCM, leucócitos, segmentados, eosinófilos, linfócitos típicos, monócitos e plaquetas) e bioquímicos (ureia, creatinina, TGO e TGP).

Avaliação da Atividade Anti-inflamatória

Edema de pata induzido por carragenina

Para este estudo foram selecionados oito camundongos machos em cada grupo experimental, incluindo grupos tratados com diferentes doses do extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg.kg⁻¹, via oral), um grupo controle negativo (solução salina a 0,9%) e um grupo controle positivo (dexametasona 0,5 mg.kg⁻¹). Antes do início do tratamento (tempo 0h) o volume basal da pata traseira direita de todos os animais foi medido utilizando um aparelho hidropletismômetro (modelo Ugo Basile). Após a administração dos tratamentos o edema de pata foi induzido pela injeção intraplantar de 100 µL de carragenina a 1% (p/v), e o volume da pata traseira foi medido nos intervalos de 30, 60, 120 e 180 minutos após a indução do edema. Os resultados obtidos foram apresentados como a variação do volume da pata (Δ mL), conforme Ferreira¹⁹. Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (Anova) seguido por Teste Tukey, em que valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Peritonite

Para este ensaio foram selecionados seis camundongos machos em cada grupo experimental, incluindo grupos tratados com diferentes doses do extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg.kg⁻¹, via oral), um grupo controle negativo (solução salina a 0,9%, via oral) e um grupo controle positivo (indometacina na dose de 10 mg.kg⁻¹, via oral). Após a administração dos tratamentos os animais receberam uma injeção intraperitoneal de carragenina a 1% (p/v) para indução do processo inflamatório. Depois de um período de 4 horas os animais foram sacrificados, e a coleta de sangue foi realizada a partir da cavidade peritoneal, utilizando 3 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) heparinizado. A contagem de leucócitos foi realizada pelo analisador hematológicos (marca ABX Micros 60[®]). Os resultados foram expressos com as médias dos números de leucócitos e neutrófilos totais (10⁶. mL⁻¹) de cada grupo experimental, e a inibição da migração de leucócitos e neutrófilos comparativamente ao grupo experimental controle expressos em porcentagem, de acordo com metodologia de Oliveira et al.²⁰. Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (Anova) seguido por Bonferroni, em que valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Bolsão de ar

Neste ensaio foram selecionados seis camundongos machos por grupo, incluindo os grupos tratados com o extrato de *D. brasiliensis* (50, 100 e 200 mg.kg⁻¹, via oral), o grupo controle negativo (solução salina a 0,9%, via oral) e o grupo controle positivo (indometacina 10 mg.kg⁻¹, via oral). Cada grupo de animais recebeu uma injeção subcutânea de 3 mL de ar estéril no dorso no primeiro e quinto dias do experimento. No sétimo dia após o início do experimento, foi injetado 1% (p/v) de carragenina no bolsão de ar de cada animal. Após 1 hora da administração da carragenina os animais receberam seus respectivos tratamentos com o extrato de *D. brasiliensis*, indometacina ou solução salina. Após 6 horas do tratamento os animais foram eutanasiados, e, em seguida, foram coletados os exsudatos dos bolsões de ar utilizando 3 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) heparinizado. A contagem de leucócitos foi realizada pelo analisador hematológicos (marca ABX Micros 60[®]). Os resultados foram expressos com as médias dos números de leucócitos totais (10⁶. mL⁻¹) de cada grupo experimental, e a inibição da migração de leucócitos comparativamente ao grupo experimental controle expressos em porcentagem, conforme Cavalcante da Silva (2021)²¹. Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (Anova) seguido por Bonferroni, em que valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Avaliação da Atividade Antitumoral

Neste estudo foram selecionados seis camundongos machos por grupo, incluindo os grupos tratados com o extrato de *D. brasiliensis* (200, 300 e 400 mg.kg⁻¹, via oral), o grupo controle negativo (solução salina a 0,9%, via oral) e o grupo controle positivo (metotrexato 10 mg.kg⁻¹, via oral), conforme metodologia de Stock et al.²². Os animais do grupo controle e tratados receberam as células da linhagem sarcoma 180 por meio da inoculação ascítica do tumor por via subcutânea na região axilar. Os tratamentos, com as doses do extrato de *D. brasiliensis* e os controles positivo e negativo, foram iniciados 48 horas após o transplante dos tumores nos animais com duração de sete dias. Ao final deste período os animais serão sacrificados, os tumores removidos, dessecados e pesados e serão coletadas amostras de sangue por punção cardíaca para avaliação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos. Os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical e tiveram os tumores, fígado, o baço, os rins e os pulmões removidos para avaliações macroscópicas, bem como para a determinação dos seus respectivos pesos relativos. A inibição tumoral foi calculada utilizando a seguinte equação (Eq. 1): $TWI\% = (C - T) / C \times 100$, em que TWI% representa o percentual de inibição tumoral, C é a média dos pesos dos tumores nos animais do grupo controle e T é a média dos pesos dos tumores nos animais do grupo teste. Os resultados obtidos foram comparados e analisados estatisticamente por meio da análise de variância (Anova) seguido por Teste Tukey, em que valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Extração e Rendimento

O rendimento do extrato bruto etanólico obtido a partir das folhas de *D. brasiliensis* foi determinado como sendo de 10,04%. A obtenção de um extrato vegetal de alta qualidade e estável depende significativamente dos métodos de extração e secagem empregados. Nesse contexto, a maceração a frio é um método vantajoso, pois contribui para a preservação da estabilidade dos metabólitos secundários presentes no extrato. As baixas temperaturas utilizadas nesse método evitam a degradação térmica, bem como reduzem a oxidação e a perda de atividade dos compostos, garantindo, assim, a preservação de suas propriedades bioativas²³.

Prospecção Fitoquímica e Análise Quantitativa de Polifenóis e Flavonoides

A análise fitoquímica realizada no extrato de *D. brasiliensis* evidenciou a presença de diversas classes de metabólitos secundários, incluindo antocianidinas, compostos fenólicos, cumarinas, derivados antracênicos, mono/sesqui/diterpenos, naftoquinonas, saponinas e triterpenos. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que investigaram espécies do gênero *Drimys*, fortalecendo a caracterização da composição química do extrato de *D. brasiliensis*, conforme descrito por Mecchi e Lago²⁴.

No ensaio de quantificação de polifenóis e flavonoides a espécie *D. brasiliensis* apresentou um teor de fenóis totais de 52,30% e flavonoides de 3,55%. Esse resultado está em consonância com os achados de Bridi et al.²⁵, que também constataram altos níveis de ácidos fenólicos e flavonoides na espécie *Drimys winteri*. A presença dessas substâncias sugere um potencial óxido-redutor significativo, conforme demonstrado por Gastaldi et al.²⁶ no estudo com a espécie *Drimys andina*. Além disso, a presença desses compostos pode estar relacionada à atividade anti-inflamatória, conforme evidenciado por Maleki, Crespo e Cabanillas²⁷, o que corrobora os achados encontrados nesta publicação para *D. brasiliensis*.

Toxicidade

A avaliação da toxicidade aguda do extrato de *D. brasiliensis* demonstrou sua segurança e não letalidade. O cálculo da dose letal 50 (DL₅₀) foi determinado utilizando valores de corte fixos de acordo com a metodologia da OECD 423. A DL₅₀ do extrato de *D. brasiliensis* foi estabelecida como superior à dose de 2.000 mg.kg⁻¹.

Nos primeiros 30 minutos de observação os animais do grupo controle apresentaram hiperatividade, e nos 60 minutos de observação os animais do grupo controle não apresentam mais nenhum efeito, indicando estímulo do SNC. Por outro lado, os animais do grupo tratado com o extrato de *D. brasiliensis* exibiram, nos primeiros 30 minutos, sinais de movimento de vibrissas, ondulação de cauda e piloereção. Nos 60 minutos de observação os animais apresentaram expansão do pavilhão auricular, ondulação de cauda e piloereção, no entanto esses efeitos não se mostraram intensificados. Em relação aos sinais depressores do SNC (analgesia, catatonía, fotofobia, inversão de marcha, perda do reflexo auricular, perda do reflexo corneal, prostração ptose palpebral, resposta ao toque diminuído e sedação) não foi observada a presença dos sinais de diminuição da atividade cerebral nos animais avaliados do grupo controle e nos animais do grupo tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2.000 mg.kg⁻¹. Na avaliação dos sinais relacionados ao SNA, os animais do grupo tratado com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2.000 mg.kg⁻¹ apresentaram defecação nos primeiros 30 minutos de observação. Os animais do grupo controle, tratados com água destilada, não apresentaram nenhum sinal relacionado à alteração do SNA. Nos primeiros 30 minutos de observação outros comportamentos, como autolimpeza, movimento de escalada, movimento estereotipado e contorções abdominais, foram observados nos animais tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2,000 mg.kg⁻¹. Na primeira hora de observação os animais do grupo tratado com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* na dose de 2,000 mg.kg⁻¹ apresentaram comportamentos como autolimpeza e movimento de escalada. Outros comportamentos não foram observados nos animais tratados com água destilada. Durante os demais períodos de observação, ao longo dos 14 dias do teste, não foram observados sinais de toxicidade nos animais. Além disso, não houve registro de mortalidade durante o período de ensaio. O consumo de água e ração pelos animais foi monitorado e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias no consumo dos animais tratados com água destilada e dos animais tratados com *D. brasiliensis*, de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados do consumo de ração e água dos animais tratados com água destilada e tratados com o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*

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

Legenda: * grupo repetição que recebeu a dose de 2000 mg.kg⁻¹ do extrato de *D. brasiliensis*. Nota: Os valores representam a média ± desvio padrão. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas (p< 0,05) entre os grupos.

Fonte: A autora (2023).

A utilização do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis* demonstrou ser segura quando administrada por via oral. Durante os demais períodos de observação ao longo dos 14 dias do teste, não foram observados sinais de toxicidade nos animais. Além disso, não houve registro de mortalidade durante o período de ensaio. Não foram observadas alterações em parâmetros sanguíneos que demonstrassem alterações hepáticas ou renais, conforme mostra a Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos camundongos do grupo tratado com água destilada e do grupo tratado com extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*

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

Legenda: DP = desvio padrão; "AST" – Aspartato Aminotransferase; "ALT" – Alanina Aminotransferase "VCM" – Volume Corpuscular Médio; "HCM" – Hemoglobina Corpuscular Média; e "CHCM" – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. Nota: Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$) em comparação com o controle.

Fonte: A autora (2023).

Esse resultado está em concordância com estudos anteriores que investigaram o extrato de folhas da espécie *D. angustifolia*, conforme mencionado por Witacenis et al.²⁸. Além disso, outro estudo investigou o efeito do extrato das cascas de *D. brasiliensis* e demonstrou que não possui efeito teratogênico, assim como não apresentou atividade hemolítica, como evidenciado por Fratoni et al.²⁹. É importante ressaltar, porém, que o óleo essencial de *D. brasiliensis* revelou toxicidade. Conforme relatado por Gomes et al.³⁰, a dose de 1.000 mg.kg⁻¹, administrada aos roedores, resultou em sinais de toxicidade e excitação do SNC, indicando que o uso interno do óleo essencial não é recomendado. Esses achados fornecem informação sobre segurança para o consumo das folhas e cascas da planta, seja na forma de chás ou tinturas, corroborando o uso tradicional da espécie³¹.

Avaliação da Atividade Anti-inflamatória

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

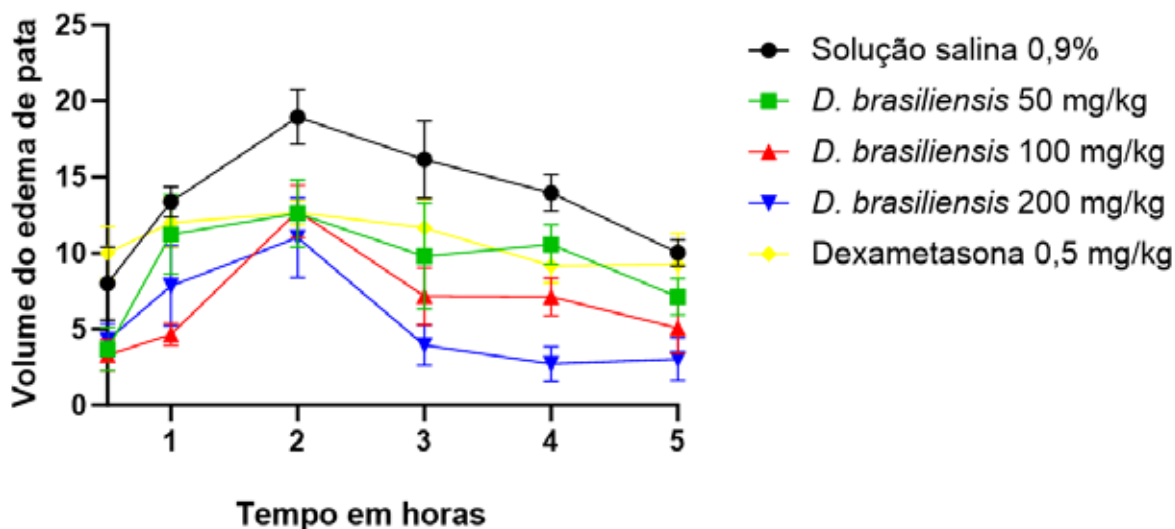


Gráfico 1 – Variação do volume da pata dos camundongos (*M. musculus*) no modelo de edema de pata.

Fonte: A autora (2023). Nota: As concentrações de 100 e 200 mg.kg⁻¹ de *D. brasiliensis* foram diferentes estatisticamente ($p < 0,05$); Anova seguido por Teste Tukey.

No tempo de 30 minutos de observação, após a indução com carragenina, o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹, foi estatisticamente significativo em relação ao grupo tratado com solução salina 0,9%. No tempo de 1 hora após a indução com carragenina, o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ foi estatisticamente significativo em relação ao grupo tratado com solução salina 0,9%. De acordo com o gráfico, o pico máximo da inflamação foi alcançado 2 horas após a indução com carragenina, e observou-se que o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹ no grupo tratado com dexametasona 0,5 mg.kg⁻¹, foi estatisticamente significativo quando comparado ao grupo tratado com solução salina 0,9%.

Este mesmo resultado também foi observado na terceira e quarta horas de observação após a indução com carragenina. Na última hora de observação, notou-se que o extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 50, 100 e 200 mg.kg⁻¹ continuou apresentando resultados estatisticamente significativos quando comparado ao grupo tratado com solução salina 0,9%. Neste período de observação os animais do grupo tratado com Dexametasona 0,5 mg.kg⁻¹ já não apresentavam uma variação no volume da pata; os animais apresentaram medidas do volume da pata próximas às medidas basais do início do ensaio, demonstrando uma recuperação do edema causado pela aplicação da carragenina. O extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ foi capaz de reduzir o volume do edema de pata dos camundongos induzido por carragenina em todos os períodos observados quando comparado com o veículo solução salina 0,9%. No que diz respeito ao extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis* nas doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹, esse demonstrou um efeito anti-inflamatório do extrato. Esses resultados sugerem que o extrato de *D. brasiliensis* possui propriedades capazes de modular a resposta inflamatória, reduzindo a liberação de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, atenuando o desenvolvimento do edema de pata induzido pela carragenina.

O modelo de bolsão de ar induzido pela carragenina foi utilizado como uma abordagem para avaliar processos inflamatórios semelhantes aos encontrados na artrite reumatoide, uma vez que o bolsão de ar induzido nas costas dos animais assemelha-se às membranas sinoviais do tecido conjuntivo presente nas articulações²⁰.

A administração por via oral do extrato de *D. brasiliensis* inibiu consideravelmente a migração leucocitária em amostras de camundongos em todas as doses avaliadas, quando comparada com o controle negativo. Especificamente, as doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ do extrato de *D. brasiliensis* apresentaram uma inibição de 64,05 e 76,91%, respectivamente, superior na migração de leucócitos em comparação com a droga de referência indometacina de 52,50%, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Efeito do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis* na migração leucocitária na inflamação aguda no modelo do bolsão de ar

Grupos	Dose mg.kg ⁻¹	Migração de células (10 ⁵ / ml)	Inibição (%)
Controle	-	13,77 ± 0,11	-
Indometacina	10	6,54 ± 0,15*	52,50
Extrato de folhas <i>D. brasiliensis</i>	50	8,29 ± 0,23*	39,80
	100	4,95 ± 0,17*	64,05
	200	3,18 ± 0,24*	76,91

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

Fonte: A autora (2023).

O modelo farmacológico de peritonite é utilizado para estudar a resposta inflamatória no peritônio, uma membrana serosa que reveste a cavidade abdominal. A peritonite é caracterizada por uma inflamação do peritônio, geralmente causada por infecção bacteriana, lesão traumática ou outras condições inflamatórias. A administração oral do extrato de *D. brasiliensis* demonstrou um efeito na inibição da migração de células de leucócitos e neutrófilos em todas as doses testadas, quando comparada ao grupo controle negativo. Especificamente, as doses de 100 e 200 mg.kg⁻¹ do extrato de *D. brasiliensis* apresentaram uma inibição superior na migração de leucócitos (56,38 e 77,05%) e neutrófilos (60,00 e 64,21%), respectivamente, em comparação com a droga de referência indometacina para leucócitos (55,25 %) e neutrófilos (52,89%), como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 – Efeito do extrato bruto de folhas de *D. brasiliensis* na migração de leucócitos e neutrófilos na inflamação aguda no modelo de peritonite

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

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

Fonte: A autora (2023).

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

Os resultados obtidos sugerem que o extrato de *D. brasiliensis* possui propriedades capazes de modular a resposta inflamatória, resultando na inibição da migração de leucócitos e neutrófilos. Essa inibição pode ser atribuída à presença de compostos bioativos no extrato, os quais podem interferir

na sinalização das citocinas inflamatórias e, assim, reduzir a resposta inflamatória. Pesquisas de outros autores demonstraram que sesquiterpenos drimaniais presentes no extrato de *D. brasiliensis* exibem atividade anti-inflamatória³². O mecanismo de ação desse efeito está relacionado à redução da atividade das citocinas pró-inflamatórias e à diminuição da atividade do fator de transcrição NF- κ B, responsável pela regulação da expressão das citocinas pró-inflamatórias^{32,33}. Além disso, foi observado que o extrato de *D. winteri* pode aumentar a expressão gênica da citocina anti-inflamatória IL-10³⁴.

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

Atividade Antitumoral

Os resultados deste ensaio indicaram que a dose intermediária de 300 mg.kg⁻¹ do extrato de *D. brasiliensis* apresentou uma inibição tumoral de 64,33%, superior comparado aos outros tratamentos. A dose de 400 mg.kg⁻¹, entretanto, a maior dose testada, apresentou diminuição da taxa de inibição, sugerindo uma queda na inibição tumoral. O efeito observado não é dose-dependente, conforme expõe a Tabela 5.

Tabela 5 – Inibição tumoral dos tratamentos com *D. brasiliensis* e a droga de referência metotrexato

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

Fonte: A autora (2023).

A análise macroscópica dos tumores removidos dos animais revelou que eles eram sólidos, invasivos, aderentes à epiderme e apresentavam-se vascularizados. Os pesos dos órgãos dos grupos controles e grupos tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis* foram registrados como valor absoluto (g) e valor relativo (%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise de variância (Anova) dos pesos dos órgãos e tumores entre os grupos controle e tratado com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis*.

Tabela 6 – Peso dos órgãos e tumores dos animais tratados com solução salina, metotrexato e extrato etanólico de folhas de *D. brasiliensis*

Órgãos	Valores	Tratamentos				Metotrexato 1,5 mg.kg ⁻¹
		Solução salina 0,9%	<i>D. brasiliensis</i> 200 mg.kg ⁻¹	<i>D. brasiliensis</i> 300 mg.kg ⁻¹	<i>D. brasiliensis</i> 400 mg.kg ⁻¹	
Fígado	Absoluto (g)	2,75±0,58	2,88±1,58	2,05±0,32	2,03±0,10	3,34±0,35
	Relativo (%)	5,80±1,02	6,37±2,53	5,82±0,44	5,74±0,23	6,37±2,53
Baço	Absoluto (g)	0,38±0,13	0,40±0,19	0,25±0,04	0,24±0,05	0,23±0,03
	Relativo (%)	0,80±0,25	0,89±0,03	0,71±0,06	0,66±0,13	0,45±0,04
Pulmão	Absoluto (g)	0,22±0,02	0,20±0,04	0,18±0,02	0,19±0,05	0,27±0,06
	Relativo (%)	0,46±0,03	0,47±0,07	0,51±0,07	0,53±0,16	0,55±0,12

Rim	Absoluto (g)	0,51±0,04	0,50±0,10	0,40±0,06	0,36±0,02	0,56±0,06
	Relativo (%)	1,09±0,09	1,16±0,13	1,14±0,13	1,02±0,05	1,12±0,15
Tumor	Absoluto (g)	2,60±1,26	1,37±0,92	1,0±0,76	1,87±0,86	2,95±1,39
	Relativo (%)	5,50±2,64	3,10±1,83	2,89±2,21	5,45±2,85	3,83±1,84

Legenda: Valores representam a média ± desvio padrão (n=6). Nota: Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$) entre os grupos.

Fonte: A autora (2023).

Foi realizada a análise do sangue dos animais dos grupos controle e tratados com o extrato etanólico das folhas de *D. brasiliensis*, e a comparação estatística (Anova) dos parâmetros hematológicos e bioquímicos não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Dessa forma, é possível intuir que a ingestão do extrato de *D. brasiliensis* não alterou o peso nem a morfologia dos órgãos dos animais testados, assim como não alterou os parâmetros sanguíneos nos animais submetidos ao experimento.

Embora os resultados não tenham sido positivos para administração via oral, é possível que a alternância de via de administração possa gerar resultados mais promissores. O mecanismo de ação da atividade antitumoral de *D. brasiliensis* ainda não foi completamente compreendido. O gênero *Drimys*, do qual *D. brasiliensis* faz parte, é conhecido por conter sesquiterpenos responsáveis pela atividade antitumoral³⁵. Há estudos com compostos isolados que apresentam atividade antitumoral, como é o caso dos sesquiterpenos drimanos da espécie *D. winteri*, que demonstraram que compostos isolados, como drimenol, isordrinenona e poligodial, apresentaram capacidade de reduzir a viabilidade celular $7,37 \mu\text{g.mL}^{-1}$, $4,71 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $4,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente³⁶. Da mesma forma, outros estudos com *D. brasiliensis*, denominados 1- β -(p -cumaroiloxi)-poligodial, drimanial e 1- β -(p -metoxicinamoil)-poligodial, demonstraram atividade antiproliferativa contra diferentes linhagens de sarcoma, carcinomas, leucemias e linfomas²⁹.

A atividade antitumoral observada, no entanto, pode estar relacionada às propriedades anti-inflamatórias do extrato vegetal. Nos estudos de peritonite, em particular, observou-se que *D. brasiliensis* foi capaz de agir na fase terminal da inflamação aguda, que é caracterizada pelo recrutamento de prostaglandinas e citocinas, além de inibir a migração de leucócitos e neutrófilos. É amplamente reconhecida a correlação entre a sinalização de citocinas pró-inflamatórias, a ativação de fatores de transcrição e o desenvolvimento tumoral^{37,38}. Terapias multialvo, que visam a interferir no microambiente tumoral, são alternativas promissoras para impedir a progressão e as metástases das células tumorais³⁹. Algumas espécies vegetais apresentam potencial como alternativas para o tratamento antitumoral devido às suas propriedades anti-inflamatórias⁴⁰. No caso específico de *D. brasiliensis*, estudos complementares devem ser conduzidos para estabelecer a correlação entre a atividade anti-inflamatória e antitumoral demonstrada pela espécie. Além disso, é importante elucidar as possíveis vias metabólicas, rotas de eliminação e cinética dos compostos isolados⁴¹. Esses estudos são essenciais para integrar os dados obtidos em ensaios farmacológicos e estudos clínicos, a fim de garantir a segurança e a eficácia do potencial fitofármaco.

CONCLUSÃO

O extrato etanólico obtido das folhas de *D. brasiliensis* evidenciou atividade anti-inflamatória principalmente na dose de 100 e 200 mg.kg⁻¹ e antitumoral na dose de 300 mg.kg⁻¹ em mamíferos *M. musculus*, as quais podem ser atribuídas à presença de marcadores sesquiterpenos, reconhecidos por sua capacidade de exercer tais efeitos terapêuticos. Adicionalmente, o extrato revelou um teor

significativo de compostos fenólicos, sendo estes os compostos majoritários. Foi observada baixa toxicidade do extrato de *D. brasiliensis*, o que reforça a segurança no consumo das folhas e cascas, seja na forma de chás ou tinturas, ratificando sua utilização tradicional. É necessário que futuros estudos sejam conduzidos para aprofundar o entendimento acerca da biodisponibilidade e farmacocinética do extrato vegetal. Ademais, os resultados promissores desta pesquisa apontam para a necessidade de investigações mais aprofundadas, a fim de elucidar os mecanismos subjacentes à interação entre o processo inflamatório e o microambiente tumoral.

REFERÊNCIAS

- ¹ Huang L, LaBonte MJ, Craig SG, Finn SP, Allott EH. Inflammation and Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach to Identifying Opportunities for Treatment and Prevention. *Cancers*. 2022;14(6):1.367. DOI: 10.3390/cancers14061367
- ² Neganova M, Liu J, Aleksandrova Y, Klochkov S, Fan R. Therapeutic Influence on Important Targets Associated with Chronic Inflammation and Oxidative Stress in Cancer Treatment. *Cancers*. 2021;13(23):6.062. DOI: 10.3390/cancers13236062
- ³ Nigam M, Mishra A P, Deb V K, Dimri, D B, Tiwari V, Bungau S G, Bungau A F, Radu A-F. Evaluation of the association of chronic inflammation and cancer: Insights and implications. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2023;164:11.5015. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115015
- ⁴ Greten F R, Sergei I G. Inflammation and Cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025
- ⁵ Baek AE. Bacteria benefit tumor cells. *Sci Signal*. 2022;15(729):eabq4492. DOI: 10.1126/scisignal.abq4492
- ⁶ Shawki S, Ashburn J, Signs SA, Huang E. Colon Cancer: Inflammation Associated Cancer. *Surg oncol clin N am*. 2018;27(2):269-287. DOI: 10.1016/j.soc.2017.11.003
- ⁷ Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, Majchrzak K, Bednarczyk P. Inflammation, Cancer and Immunity – Implication of TRPV1 Channel. *Front oncol*. 2019;9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.01087>
- ⁸ Ramos-Inza S, Ruberte AC, Sanmartín C, Sharma AK, Plano D. NSAIDs: Old Acquaintance in the Pipeline for Cancer Treatment and Prevention—Structural Modulation, Mechanisms of Action, and Bright Future. *J Med chem*. 2021;64(22):16.380-16.421. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01460
- ⁹ Fiorentino S, Urueña C, Fiorentino S, Urueña C. La fitoterapia como fuente de medicamentos reguladores del metabolismo tumoral y activadores de la respuesta inmunitaria. *Rev Acad Colomb Cienc Exactas Físicas Nat*. 2018;42(163):132-144. DOI: 10.18257/raccefyn.542
- ¹⁰ Ochwang'i DO, Kimwele CN, Oduma JA, Gathumbi PK, Kiama SG, Efferth T. Cytotoxic activity of medicinal plants of the Kakamega County (Kenya) against drug-sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *J Ethnopharmacol*. 2018;215:233-240. DOI: 10.1016/j.jep.2018.01.004
- ¹¹ Teodor ED, Ungureanu O, Gatea F, Radu GL. The Potential of Flavonoids and Tannins from Medicinal Plants as Anticancer Agents. *Anticancer agents med chem*. 2020;20(18):2.216-2.227. DOI: 10.2174/1871520620666200516150829
- ¹² Flora e Funga do Brasil – Drimys J. R. Forst. & G. Forst. [Acesso jun. 15, 2023]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15323>
- ¹³ Tropicicos | Name - !!Drimys J.R. Forst. & G. Forst. Missouri Botanical Garden. [Acesso jun. 15, 2023]. Disponível em: <http://legacy.tropicicos.org/Name/40035760>
- ¹⁴ Mariot A, Mantovani A, Bittencourt R, Ferreira DK, Reis MS. Estrutura populacional e incremento corrente anual de casca-de-anta (*Drimys brasiliensis* Miers – Winteraceae) em Caçador, Santa Catarina, Brasil. *Rev bras plantas med*. 2010;12:168-178. DOI: 10.1590/S1516-05722010000200008
- ¹⁵ Lorenzi H, Matos FJ de A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora; 2002.
- ¹⁶ Wagner H, Blatt S. Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas. Berlin: Springer Science & Business Media; 1996.
- ¹⁷ Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In: *Methods in enzymology*. Vol 299. Oxidants and Antioxidants Part A. Academic Press; 1999:152-178. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1

- ¹⁸ OECD. Test N° 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2002. [Acesso jun. 15, 2023]. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_9789264071001-en
- ¹⁹ Ferreira SH. A new method for measuring variations of rat paw volume. *J pharm pharmacol.* 1979;31(9):648. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1979.tb13616.x
- ²⁰ Oliveira AM de, Nascimento MF do, Ferreira MRA, et al. Evaluation of acute toxicity, genotoxicity and inhibitory effect on acute inflammation of an ethanol extract of *Morus alba* L. (Moraceae) in mice. *J Ethnopharmacol.* 2016;194:162-168. DOI: 10.1016/j.jep.2016.09.004
- ²¹ Cavalcante da Silva G, Macário de Oliveira A, Soares de Freitas AF, Paiva PMG, Napoleão TH. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Saline Extract and Lectin-Rich Fraction from *Microgramma vacciniifolia* Rhizome in Mice. *Chem biodivers.* 2021;18(6):e2100125. DOI: 10.1002/cbdv.202100125
- ²² Stock CC, Clarke DA, Philips FS, Barclay RK. Sarcoma 180 inhibition screening data. *Cancer res.* 1955;Suppl. 2:179-331.
- ²³ Negri LM, Spontón EA, Salgado O, Sancho A, Denoya GI. Effect of different drying conditions on volatile compounds of Canelo pepper (*Drimys winteri*). *J phytol.* published, on-line, 16 set. 2020:56-61. DOI: 10.25081/jp.2020.v12.6297
- ²⁴ Mecchi MC, Lago JHG. Chemical constituents derived from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). *Nat prod res.* 2013;27(20):1.927-1.929. DOI: 10.1080/14786419.2013.782491
- ²⁵ Bridi R, Giordano A, Peñailillo MF, Montenegro G. Antioxidant Effect of Extracts from Native Chilean Plants on the Lipoperoxidation and Protein Oxidation of Bovine Muscle. *Mol Basel Switz.* 2019;24(18):3.264. DOI: 10.3390/molecules24183264
- ²⁶ Gastaldi B, Marino G, Assef Y, Silva Sofrás FM, Catalán C a. N, González SB. Nutraceutical Properties of Herbal Infusions from Six Native Plants of Argentine Patagonia. *Plant foods hum nutr dordr neth.* 2018;73(3):180-188. DOI:10.1007/s11130-018-0680-3
- ²⁷ Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food chem.* 2019;299:125124. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125124
- ²⁸ Witaicenis A, Roldão EF, Seito LN, Rocha NP, Di Stasi LC. Pharmacological and toxicological studies of *Drimys angustifolia* Miers. (Winteraceae). *J ethnopharmacol.* 2007;111(3):541-546. DOI: 10.1016/j.jep.2006.12.025
- ²⁹ Fratoni E, de Athayde AE, da Silva Machado M, et al. Antiproliferative and toxicological properties of drimanes obtained from *Drimys brasiliensis* stem barks. *Biomed pharmacother biomedecine pharmacother.* 2018;103:1.498-1.506. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.103
- ³⁰ Gomes MRF, Schuh RS, Jacques ALB, et al. Biological assessment (antiviral and antioxidant) and acute toxicity of essential oils from *Drimys angustifolia* and *D. brasiliensis*. *Rev bras farmacogn.* 2013;23:284-290. DOI: 10.1590/S0102-695X2012005000142
- ³¹ Matos FJ de A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas medicinais do nordeste do Brasil; volume II. 1989:144-144. [Acesso 15 jun. 2023]. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-85607>
- ³² Burgos V, Paz C, Saavedra K, Saavedra N, Foglio MA, Salazar LA. Drimenol, isodrimeninol and polygodial isolated from *Drimys winteri* reduce monocyte adhesion to stimulated human endothelial cells. *Food Chem Toxicol Int J publ br ind biol res assoc.* 2020;146:111775. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111775
- ³³ Yang W, Chen X, Li Y, Guo S, Wang Z, Yu X. Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. *Nat prod commun.* 2020;15(3):1934578X20903555. DOI: 10.1177/1934578X20903555
- ³⁴ Burgos V, Paz C, Saavedra K, et al. *Drimys winteri* and isodrimeninol decreased foam cell formation in THP-1 derived macrophages. *Food Chem Toxicol Int J publ br ind biol res assoc.* 2020;146:111842. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111842
- ³⁵ Abu-Izneid T, Rauf A, Shariati MA, et al. Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. *Pharmacol res.* 2020;161:105165. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105165
- ³⁶ Russo A, Cardile V, Graziano ACE, et al. Antigrowth activity and induction of apoptosis in human melanoma cells by *Drimys winteri* forst extract and its active components. *Chem biol interact.* 2019;305:79-85. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.03.029
- ³⁷ Liu J, Zhang X, Cheng Y. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell mol immunol.* 2021;18:2461-2471. DOI: doi.org/10.1038/s41423-021-00726-4
- ³⁸ Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, Li Y. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6(1):263. DOI: 10.1038/s41392-021-00658-5
- ³⁹ Mantovani A. The Inflammation – Cancer Connection. *Febs J.* 2018;285(4):638-640. DOI: 10.1111/febs.14395

⁴⁰ Gandhi Y, Kumar R, Grewal J, Rawat H, Mishra SK, Kumar V, Shakya SK, Jain V, Babu G, Sharma P, Singh A, Singh R, Acharya R. Advances in anti-inflammatory medicinal plants and phytochemicals in the management of arthritis: A comprehensive review. Food chemistry advances. 2022; 1: 100085. DOI: 10.1016/j.focha.2022.100085

⁴¹ Chandra S, Gahlot M, Choudhary AN, Palai S, Almeida RS, Vasconcelos JEL, Santos FA V, Farias PAM, Coutinho HDM. Scientific evidences of anticancer potential of medicinal plants. Food chemistry advances. 2023;2:100239. DOI: 10.1016/j.focha.2023.100239

Submetido em: 16/6/2023

Aceito em: 7/11/2023

Publicado em: 15/5/2024

Contribuições dos autores

Mariana Cardoso Oshiro: Investigação, Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.

Alícia de Souza Santos: Investigação

Alisson Macário de Oliveira: Investigação

Emanuelle Maria da Silva: Investigação

Helimarcos Nunes Pereira: Investigação

Jhonatta Alexandre Brito Dias: Investigação

Marcela Albuquerque de Oliveira: Investigação

Marília Gabriela Muniz Arruda: Investigação

Marcilene Souza da Silva: Investigação

Simone da Paz Leôncio Alves: Investigação

Ivone Antônia de Souza: Supervisão

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Financiamento: Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Autor correspondente

Mariana Cardoso Oshiro

Universidade Federal de Pernambuco

Av. Artur de Sá, S/N. Cidade Universitária – Recife/PE, Brasil

marianac.oshiro@gmail.com

Editora: Dra. Christiane de Fátima Colet

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

