

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Evidências científicas da atividade da *Commiphora leptophloeos*:
uma revisão integrativa**

Letícia Trindade Martins

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Dr^a Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo
2024

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| RESUMO | 1 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 3 |
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES..... | 4 |
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 2. OBJETIVO | 7 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 8 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 13 |
| 4.1 Composição da <i>Commiphora leptophloeos</i> | 13 |
| 4.2 Atividade antioxidante e anti-inflamatória | 19 |
| 4.3 Atividade antidiarreica | 22 |
| 4.4 Atividade antimicrobiana | 23 |
| 4.5 Toxicidade..... | 27 |
| 4.6 Atividade antivetorial | 28 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 29 |
| 6. REFERÊNCIAS..... | 31 |

RESUMO

MARTINS, L. T. **Evidências científicas da atividade da *Commiphora leptophloeos*: uma revisão integrativa.** 2024. 33 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: *Commiphora leptophloeos*, imburana de cambão, planta medicinal, caatinga

INTRODUÇÃO: O uso de plantas medicinais e fitoterápicos são significativos devido ao seu baixo custo e fácil acesso, além de apresentarem menores danos à saúde e menos efeitos colaterais considerando aqueles de uso popular onde suas atividades farmacológicas já possuem evidências científicas. A pesquisa de novos fitoterápicos traz outras alternativas terapêuticas para a população, e, consequentemente, novos usos na Atenção Básica em saúde. A *Commiphora leptophloeos*, uma planta da Caatinga, popularmente conhecida como Imburana, Imburana-de-cambão ou Umburana, apresenta vasta utilização na medicina popular, como tratamento de diversas doenças, como doenças infecciosas e inflamatórias, além de se mostrar eficiente no controle de vetores de doenças, como o *Aedes aegypti*. O entendimento e comprovação dos usos de plantas medicinais, como a *Commiphora leptophloeos*, são de extrema importância para que tenhamos novas alternativas terapêuticas.

OBJETIVO: Reunir evidências científicas sobre as propriedades e atividades farmacológicas da *Commiphora leptophloeos* e discutir a sua utilização atualmente pela população como tratamento para diversas doenças, além de outros possíveis usos desta planta que impactam diretamente e trazem benefícios à saúde pública.

MATERIAL E MÉTODOS: Revisão integrativa a partir das plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e recursos associados, PubMed para o levantamento dos artigos, utilizando como critério de inclusão artigos na íntegra, em português, inglês ou espanhol, publicados nos últimos dez anos.

RESULTADOS: Os principais compostos encontrados na *Commiphora leptophloeos* são os sesquiterpenos e uma grande variedade de compostos fenólicos. Os extratos de folhas apresentam potencial terapêutico tanto na redução da inflamação intestinal quanto em edemas, por meio da modulação de mediadores inflamatórios, além da redução do estresse oxidativo. Também apresenta efeito antiespasmódico e atividade antidiarreica, inibindo a motilidade intestinal apenas em quadros patológicos. Já os extratos da casca do caule apresentam grande potencial como antimicrobiano, devido sua ação inibitória contra vários microrganismos Gram positivos (*Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*), Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), fungos (*Candida spp.* e *Aspergillus spp.*) e *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e meticilina (MRSA). Além disso, outra aplicabilidade seria como controle de vetores, onde o óleo essencial das folhas reduz a oviposição das fêmeas de *A. aegypti* e atua como agente larvicida contra larvas do quarto instar do mosquito.

CONCLUSÃO: Muitos fatores demonstram que a Imburana apresenta realmente as atividades relacionadas ao seu uso na medicina popular, com ação antimicrobiana,

anti-inflamatória para edemas e para doenças inflamatórias intestinais, ação antidiarreica e antiespasmódica. Além disso, com alta incidência de casos de dengue no Brasil, o fato do seu óleo essencial servir para diminuir a oviposição, mais o efeito larvicida, demonstra um possível uso como controle de vetores, outro uso importante para a saúde pública. Dito isso, o incentivo a pesquisa das plantas nacionais é essencial para a descoberta de novos medicamentos e melhores tratamentos, com menor efeito adverso, assim como ter novos adjuvantes aos tratamentos já conhecidos. Com mais estudos para comprovação e real utilização da planta na medicina, a *Commiphora leptophloeos* se mostra uma planta promissora para desenvolvimento de novos compostos bioativos.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------|---|
| ABS | Atenção Básica de Saúde |
| BDP | Isolamento de procianidina dimérica tipo B |
| BF | Fração n-butanólica do extrato de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CCh | Carbacolina |
| CFM | Concentração Fungicida Mínima |
| CIM | Concentração Inibitória Mínima |
| CI | <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CLAE | Extrato de acetato de etila de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CLAQ | Extrato aquoso de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CLCH | Extrato de ciclohexano de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CLCL | Extrato de clorofórmio de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CLME | Extrato metanólico de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| CMM | Concentração Microbicida Mínima |
| DAI | Índice de Atividade da Doença |
| DII | Doenças Inflamatórias Intestinais |
| DNBS | 2,4-Ácido dinitrobenzeno-sulfônico |
| DPPH | 2,2-difenil-1-picrilhidrazil |
| ED50 | Dose em que 50% dos indivíduos apresentam uma resposta terapêutica a um fármaco |
| EE | Extrato etanólico de folhas de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| ERN | Espécies reativas de nitrogênio |
| ERO | Espécies reativas de oxigênio |
| HECL | Extrato hidroetanólico de <i>Commiphora leptophloeos</i> |
| IC50 | Valor da concentração de um inibidor necessária para reduzir pela metade a atividade enzimática |
| MDA | Malondialdeído |
| MPO | Mieloperoxidase |
| MRSA | <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à oxacilina e meticilina |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| P/C | Relação peso/comprimento do colón |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Quadro 1 Dados dos estudos incluídos na revisão integrativa
- Quadro 2 Principais compostos encontrados nas folhas da *Commiphora leptophloeos* citados nos artigos revisados
- Quadro 3 Principais compostos encontrados na casca do caule da *Commiphora leptophloeos* citados nos artigos revisados
- Quadro 4 Artigos que apresentam evidências das propriedades farmacológicas da *Commiphora leptophloeos*

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas há muitos anos pela sociedade para prevenir, aliviar ou curar enfermidades e o uso destas plantas e dos recursos naturais estão ligados à cultura popular transmitida de geração em geração¹. As populações de baixa renda ou que vivem em regiões de difícil acesso a unidades de saúde são as que mais fazem uso destas plantas^{1,2}. No geral, há uma tendência ao uso de produtos de origem natural no Brasil, mas, além disso, o alto custo de medicamentos industrializados e o difícil acesso à assistência médica, favorecem a popularização das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos^{1,2}.

Associado a isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incentiva o uso de produtos de origem natural (como, por exemplo, as plantas medicinais), como uma alternativa essencial, principalmente, às populações de baixa renda, justamente por apresentarem menor custo e por serem facilmente adquiridas, pois, devido ao conhecimento popular, são produzidas de forma caseira, tornando-se uma escolha mais acessível². Além da acessibilidade, a OMS aponta o fato das plantas medicinais apresentarem menores danos à saúde e menos efeitos colaterais quando usadas corretamente com a orientação de um profissional da saúde, principalmente quando comparamos com o uso excessivo de medicamentos alopáticos².

Os fitoterápicos, segundo a RDC nº 26/14 – ANVISA, devem apresentar evidências clínicas e dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica para que possam ser utilizados como tratamento¹. Sendo assim, os fitoterápicos possuem prática terapêutica eficiente, segura e de baixo custo operacional, e, quando associados a programas de Atenção Básica de Saúde (ABS), podem diminuir a demanda de medicamentos nos serviços de saúde².

A pesquisa de novos fitoterápicos traz outras alternativas terapêuticas para a população, e, conseqüentemente, novos usos na ABS². Nos últimos anos houve o aumento de pesquisas e publicações sobre estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos de plantas nacionais, incluindo estudos sobre o potencial biológico de plantas da Caatinga, porém, apesar da quantidade de estudos com plantas medicinais deste bioma ter aumentado progressivamente, ainda existe uma

defasagem de publicações sobre este tema^{1,3}. O entendimento e comprovação dos usos farmacológicos de plantas medicinais são de extrema importância para que tenhamos novas descobertas, sendo assim, este estudo analisou as pesquisas e artigos publicados sobre a *Commiphora leptophloeos* com o intuito de identificar seu potencial medicinal e farmacológico, além de outras aplicações que impactam na saúde coletiva.

A *Commiphora leptophloeos* (CI) é uma planta nativa do Brasil, pertencente ao bioma da Caatinga, mas podendo também ser encontrada no cerrado, está presente em quase todo o território nacional, incluindo as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do País, assim como em partes da Bolívia^{4,5}. Esta planta é popularmente conhecida como Imburana, Imburana-de-cambão ou Umburana, e seu nome provém dos povos indígenas, sendo a união das palavras y-mb-ú (árvore d'água) e ra-na (falso), significando “falso imbu” na língua tupi⁴.

A Imburana é muito utilizada na medicina popular, principalmente pela população do Nordeste brasileiro, para o tratamento de diversas doenças, como doenças infecciosas e inflamatórias⁶. Para o seu uso terapêutico, é comumente comercializada na forma de infusões, chás, xaropes e garrafas, sendo administradas por via oral ou tópica. Essas preparações populares são produzidas a partir de partes da planta, principalmente a casca do caule e as folhas, mas também há relatos do uso de sementes, flores, raízes, frutos e látex^{6,7,8}.

A casca é a parte da CI que apresenta maior aplicação medicinal, sendo usada de forma geral para infecções e inflamações, porém, sua forma tópica tem o seu uso mais direcionado para a cicatrização de ferimentos e edemas, e a sua forma oral é utilizada para o tratamento de gripe, tosse, coriza, congestão nasal, problemas respiratórios, como asma, bronquite e sinusite, problemas renais, doenças gastrointestinais, gastrite, úlcera, diarreia, enjoo, indigestão, cólica, assim como tratamento de dores de garganta, odontalgia e dores generalizadas^{4,8,9}. As folhas e frutos apresentam utilização semelhante à casca do caule, mas com maior destaque para o tratamento de feridas e problemas respiratórios⁴. Já as flores e o látex, são utilizados para o tratamento de problemas renais, gripes, tosse, bronquite, cólicas e diarreias^{4,8}. As garrafas e xaropes de sementes são usadas popularmente

para doenças estomacais, enjoos e para tosse, mas também há o seu uso em forma de decocção para o tratamento de insônia^{4,8}. Os xaropes da raiz são usados tanto por via oral, para o tratamento de gripes, tosse, bronquite, doenças urinárias e hepáticas, quanto por via tópica, para o tratamento de úlceras vaginais¹⁰.

Como podemos observar, a Imburana tem diversos usos na medicina popular, por isso, se mostra relevante analisar se as atividades farmacológicas da *CI* apresentam evidências científicas, que relacionem com a sua utilização atual. Também, foram levantados outros usos de aplicabilidade em Saúde Pública como, por exemplo, controle de vetores, no caso, o *Aedes aegypt*¹¹.

Esse mosquito, *A. aegypt*, é vetor das arboviroses, como dengue, chikungunya e zika, as quais são doenças que constituem uma ameaça significativa à saúde pública global, com maior impacto em regiões tropicais e subtropicais devido ao ambiente propício para os vetores, como é o caso do Brasil¹². Nosso País enfrenta alta incidência dessas enfermidades, com um quadro endêmico de dengue em 2024, somando em maio 4,7 milhões de casos e 2,5 mil óbitos devido a doença¹³. O controle de vetores se mostra essencial e necessário como uma alternativa para a diminuição e controle dos casos dessas doenças no País.

Além disso, levando em conta que o Brasil é o País com a maior biodiversidade de plantas do mundo, fomentar a utilização e a pesquisa sobre plantas medicinais nacionais é de extrema importância para um melhor conhecimento de suas propriedades medicinais, entre outras aplicações com segurança.

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de reunir evidências científicas sobre as propriedades e atividades farmacológicas da *Commiphora leptophloeos* e discutir a sua utilização atualmente pela população como tratamento para diversas doenças, além de outros possíveis usos desta planta que impactam diretamente e trazem benefícios à saúde pública.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização da revisão integrativa foram utilizadas as plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e recursos associados, PubMed para o levantamento dos artigos, utilizando como critérios de inclusão os artigos publicados na íntegra, em português, inglês ou espanhol, nos últimos dez anos e que abordassem sobre as propriedades da *Commiphora leptophloeos* de interesse para a saúde pública.

Para início da seleção foi realizada a busca nas duas plataformas publicações que citavam a *Commiphora leptophloeos*, utilizando filtros para apenas visualização de artigos publicados nos últimos dez anos (2014 – 2024). Como a Imburana é uma planta pouco conhecida e estudada, foram encontrados ao todo apenas 27 publicações que seguiam os critérios mencionados, sendo 15 artigos na BVS e 12 na PubMed. Com a retirada dos artigos duplicados e primeira leitura, sendo selecionados aqueles que contiam assuntos relevantes para a saúde pública, foram incluídos na revisão 10 artigos, descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Dados dos estudos incluídos na revisão integrativa

| Referência | Tipo de estudo | Parte da planta utilizada | Principal conclusão | Número de animais estudados | Avaliação estatística de significância |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|--|--|
| CLEMENTINO, E. L. C. et al. Avaliação de atividades biológicas dos extratos de <i>Commiphora leptophloeos</i> (Imburana) (Mart.) J. B. Gillet. Rev. cuba. plantas med, p. 1–10, 2016. | Artigo original de pesquisa | Casca do caule | O extrato da casca do caule de <i>Cl</i> inibiu o crescimento de <i>S. aureus</i> . Também observou-se toxicidade moderada em <i>A. salina</i> . | Ensaio toxicológico - Grupo teste: 10 <i>A. salina</i> | - |
| CORDEIRO, M. L. DA S. et al. Antioxidant Activities of <i>Commiphora leptophloeos</i> (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) Leaf Extracts Using In Vitro and In Vivo Assays. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2021, p. 1–11, 24 abr. 2021. | Artigo original de pesquisa | Folhas | O extrato de folhas de <i>Cl</i> apresenta capacidade antioxidante, principalmente o extrato etanólico (EE), observado por meio de bioinformática, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Não foram observados efeitos citotóxicos no teste de viabilidade celular e nos <i>C. elegans</i> . | Análise de eclosão - Grupo teste: ~250 ovos de <i>C. elegans</i> Análise de comprimento corporal - Grupo teste: ~75 <i>C. elegans</i> | Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão, com ensaios repetidos 2 a 3 vezes e realizados em triplicado ou quádruplo. A análise estatística foi feita no GraphPad Prism 6.0, usando ANOVA unidirecional seguida do teste post hoc de Tukey ($p < 0,05$). |
| DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Antifungal and Antibiofilm Activities of B-Type Oligomeric Procyanidins From <i>Commiphora leptophloeos</i> Used Alone or in Combination With Fluconazole Against <i>Candida</i> spp. Frontiers in Microbiology, v. 12, 22 fev. 2021. | Artigo original de pesquisa | Casca do caule | A planta possui potencial antifúngico e antibiofilme, além de não apresentar toxicidade em eritrócitos humanos. O isolamento de procianidina dimérica tipo B (BDP), apresentou efeito antifúngico contra <i>Candida</i> spp., incluindo quando utilizado em conjunto com fluconazol. | - | Os dados foram expressos como média \pm DP, analisados por ANOVA com teste de Tukey e correlacionados pelo coeficiente de Spearman, usando o GraphPad Prism 5.0, com significância em $p < 0,001$, $p < 0,01$ e $p < 0,05$. |

| | | | | | |
|--|-----------------------------|----------------|--|----------------------------|---|
| DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Mass spectrometry characterization of Commiphora leptophloeos leaf extract and preclinical evaluation of toxicity and anti-inflammatory potential effect. Journal of Ethnopharmacology, v. 264, p. 113229, jan. 2021. | Artigo original de pesquisa | Folhas | O estudo demonstrou que o extrato hidroetanólico de <i>Cl</i> (HECL) e moléculas bioativas possuem atividade anti-inflamatória promissora e não apresentaram toxicidade aguda, sendo confirmadas utilizando modelo <i>in vivo</i> de inflamação aguda. | Grupo teste: 5 camundongos | Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. ANOVA unidirecional com teste de Tukey foi feita no GraphPad Prism 5.0, com significância em $p < 0,001$, $p < 0,01$ e $p < 0,05$. Para MTT e óxido nítrico, usou-se ANOVA no SigmaPlot® e Student-Newman-Keuls para comparação de médias. |
| PEREIRA, J. J. DE S. et al. Commiphora leptophloeos Phytochemical and Antimicrobial Characterization. Frontiers in Microbiology, v. 8, 24 jan. 2017. | Artigo original de pesquisa | Casca do caule | Os resultados mostraram que <i>Cl</i> apresenta potenciais propriedades inibitórias contra espécies multirresistentes de <i>S. aureus</i> , bem como demais bactérias Gram-positivas, Gram negativas e alguns fungos. | - | Os experimentos foram feitos em duplicatas biológicas e triplicatas técnicas, com resultados apresentados como médias \pm desvio padrão. A análise estatística usou testes t de Student e ANOVA, considerando $p < 0,05$ como significativo. A IC50 foi estimada por regressão linear. |
| PESSOA, R. F. et al. Investigation of ethnomedicinal use of Commiphora leptophloeos (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) in treatment of diarrhea. Journal of Ethnopharmacology, v. 268, p. 113564, mar. 2021. | Artigo original de pesquisa | Folhas | O extrato etanólico obtido das folhas de <i>Cl</i> possui efeito antidiarreico devido à inibição da motilidade intestinal e efeito antiespasmódico, através do antagonismo dos receptores muscarínicos. | - | Os resultados foram expressos como média e desvio padrão para testes <i>in vivo</i> e média e erro padrão da média para ensaios <i>in vitro</i> . A análise estatística foi feita com teste t para comparação de dois grupos e ANOVA one-way com teste de Tukey para mais de dois tratamentos, rejeitando a hipótese nula quando $p < 0,05$. |

| | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------|--|---|--|
| PINTO, K. B. et al. Preliminary prospection of phytotherapeutic compounds from the essential oils from barks and leaves of Umburana (<i>Commiphora leptophloeos</i>). Braz. J. Pharm. Sci. (Online), p. e21609–e21609, 2022. | Artigo original de pesquisa | Folhas e casca do caule | Foram identificados vários constituintes do óleo essencial de <i>Cl</i> , que apresentam novas possibilidades biotecnológicas, incluindo a presença de compostos fenólicos e flavonóides, conhecidos pela sua atividade bactericida com cepas de diversas bactérias. | - | - |
| SILVA, R. C. S. et al. (E)-Caryophyllene and α -Humulene: <i>Aedes aegypti</i> Oviposition Deterrents Elucidated by Gas Chromatography-Electrophysiological Assay of <i>Commiphora leptophloeos</i> Leaf Oil. PLOS ONE, v. 10, n. 12, p. e0144586, 9 dez. 2015. | Artigo original de pesquisa | Folhas | A atividade dissuasora de oviposição do óleo foliar de <i>Cl</i> é uma das mais potentes relatadas até agora, sugerindo que esta planta pode representar uma alternativa interessante aos inseticidas sintéticos. | Dez fêmeas grávidas de <i>A. aegypti</i> por ensaio | A normalidade dos dados foi avaliada pelos testes de Wilcoxon e Excel/Analyse-it. Os números médios de ovos foram comparados com controles usando o teste t de Student (MINITAB 14) a $p < 0,05$. |
| SILVA, V. C. et al. Chemopreventive and immunomodulatory effects of phenolic-rich extract of <i>Commiphora leptophloeos</i> against inflammatory bowel disease: Preclinical evidence. Journal of Ethnopharmacology, v. 328, p. 118025, 28 jun. 2024. | Artigo original de pesquisa | Folhas | O extrato de <i>Cl</i> reduziu as respostas inflamatórias ao regular negativamente os marcadores pró-inflamatórios em macrófagos induzidos por colite induzida por 2,4-Ácido dinitrobenzeno-sulfônico (DNBS) em camundongos através da sinalização NF- κ B p65/COX-2. | Grupo teste: 10 camundongos | Os dados foram analisados no GraphPad 8.0.1, com ANOVA one-way e Tukey para dados paramétricos, e teste t com Mann-Whitney para não paramétricos. Resultados paramétricos foram expressos como média \pm EPM e não paramétricos como mediana com intervalo interquartil, com significância em $p < 0,05$. |

| | | | | | |
|--|---------|-------------------------|---|---|---|
| SOUZA, Z. N.; CÓRDULA, C. R.; CAVALCANTI I. M.F. The potential usage of Caatinga natural products against multi-drug-resistant bacteria. Fitoterapia, v. 172, p. 105752–105752, 1 jan. 2024. | Revisão | Folhas e casca do caule | As plantas do bioma Caatinga são uma fonte valiosa de biomoléculas ativas contra bactérias patogênicas e seu potencial terapêutico deve ser mais explorado. | - | - |
|--|---------|-------------------------|---|---|---|

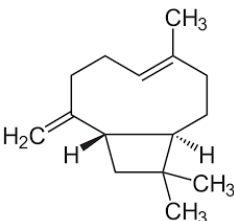
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

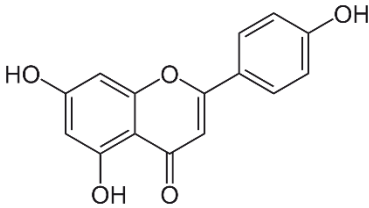
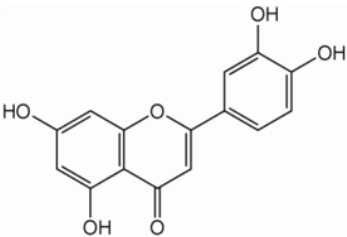
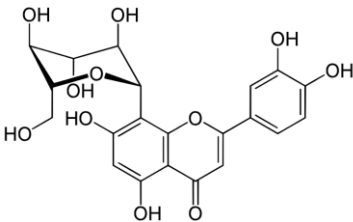
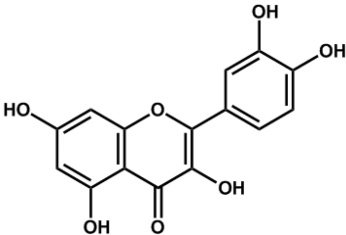
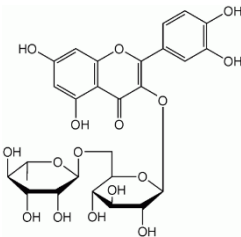
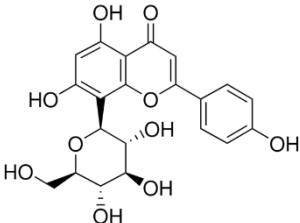
4.1 Composição da *Commiphora leptophloeos*

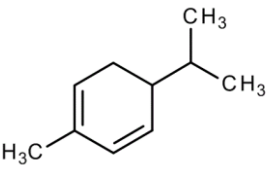
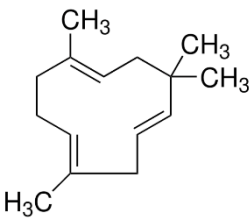
Com a análise fitoquímica é possível mapear algumas atividades que a planta pode exercer a partir de sua composição. Na maioria das publicações revisadas houve a avaliação da composição fitoquímica da *Cl*, havendo poucas variações, devido a parte da planta e o método de extração destes compostos. Em modo geral, os principais compostos encontrados são os sesquiterpenos e uma grande variedade de compostos fenólicos, que estão relacionados as ações e utilizações medicinais da planta.

No caso dos extratos das folhas foi observado uma variedade de compostos bioativos, com destaque para flavonoides glicosilados como orientina, vitexina e quercetina, além de outros flavonoides e metabólitos fenólicos^{7,8,14,15}. Já o óleo essencial das folhas contém uma diversidade significativa de hidrocarbonetos, sesquiterpenos e esteróis¹⁶. Os extratos da casca do caule se mostram ricos em procianidinas oligoméricas do tipo B, ácido quínico, taninos, compostos fenólicos e flavonoides^{6,7,17}. O óleo essencial da casca é principalmente composto por sesquiterpenos e apresenta outros compostos, como ácidos graxos, aldeídos e ésteres¹⁶. No Quadro 2 e no Quadro 3 estão listados os compostos mais relevantes identificados na *Cl* e que foram mencionados nos artigos como possíveis responsáveis pela ação farmacológica das folhas e da casca do caule da planta, respectivamente.

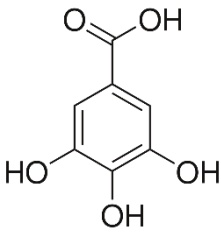
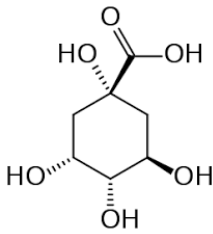
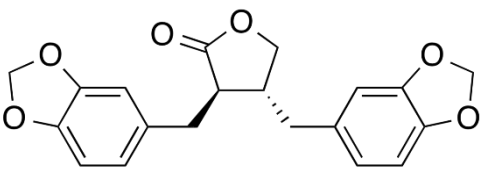
Quadro 2 - Principais compostos encontrados nas folhas da *Commiphora leptophloeos* citados nos artigos revisados

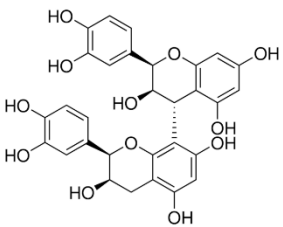
| Composto | Estrutura química |
|-----------------|--|
| (E)-cariofileno |  |

| | |
|------------|--|
| Apigenina |  |
| Luteolina |  |
| Orientina |  |
| Quercetina |  |
| Rutina |  |
| Vitexina |  |

| | |
|----------------------|--|
| α -felandreno |  |
| α -humuleno |  |

Quadro 3 - Principais compostos encontrados na casca do caule da *Commiphora leptophloeos* citados nos artigos revisados

| Composto | Estrutura química |
|---------------|--|
| Ácido gálico |  |
| Ácido quínico |  |
| Hinocinina |  |

| | |
|---|--|
| Procianidinas oligoméricas do tipo B |  |
|---|--|

A composição, assim como o uso na medicina popular, pode ser um ponto de partida para a investigação das atividades farmacológicas da planta, assim como também pode servir de explicação para os usos já vistos na população e para as ações encontrados nos estudos realizados. Em todo caso, para a real compreensão dessas atividades, se faz necessário realizar testes e ensaios para comprovação das ações e possíveis usos medicinais da planta. A observação do uso na medicina popular, quando em conjunto com a compreensão da composição da planta e estudos que comprovam as suas atividades, trazem dados valiosos para a descoberta de novas terapêuticas.

A maioria dos artigos revisados trouxe evidências relevantes para a identificação e comprovação das atividades farmacológicas da *Cl*. Essas informações estão apresentadas no Quadro 4, onde são detalhadas as propriedades estudadas e os principais resultados obtidos relacionados a estas ações.

Quadro 4 - Artigos que apresentam evidências das propriedades farmacológicas da *Commiphora leptophloeos*

| Propriedade Farmacológica | Artigos | Principais resultados |
|---------------------------|--|--|
| Antioxidante | CORDEIRO, M. L. DA S. et al. Antioxidant Activities of <i>Commiphora leptophloeos</i> (Mart.) J. B. Gillett) (Burseraceae) Leaf Extracts Using In Vitro and In Vivo Assays. <i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> , v. 2021, p. 1–11, 24 abr. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • O extrato etanólico das folhas (EE) apresentou atividade antioxidante por meio do ensaio 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH); • Redução de espécies reativas de oxigênio (EROs) <i>in vivo</i> (<i>C. elegans</i>). |

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| Antioxidante e anti-inflamatória | DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Mass spectrometry characterization of Commiphora leptophloeos leaf extract and preclinical evaluation of toxicity and anti-inflammatory potential effect. Journal of Ethnopharmacology, v. 264, p. 113229, jan. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • O uso do extrato de folhas ocasionou a diminuição do malondialdeído (MDA) <i>in vivo</i> (camundongos); • Redução no edema de pata induzida por carragenina em camundongos; • Diminuição dos níveis de mieloperoxidase (MPO). |
| | SILVA, V. C. et al. Chemopreventive and immunomodulatory effects of phenolic-rich extract of Commiphora leptophloeos against inflammatory bowel disease: Preclinical evidence. Journal of Ethnopharmacology, v. 328, p. 118025, 28 jun. 2024. | <ul style="list-style-type: none"> • O uso do extrato de folhas ocasionou a diminuição do malondialdeído (MDA) <i>in vivo</i> (camundongos); • Redução índice de atividade da doença (DAI) e da relação peso/comprimento do cólon (P/C); • Redução na expressão de genes inflamatórios no tecido do cólon e em células RAW. |
| Antidiarreica | PESSOA, R. F. et al. Investigation of ethnomedicinal use of Commiphora leptophloeos (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) in treatment of diarrhea. Journal of Ethnopharmacology, v. 268, p. 113564, mar. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição do número de fezes líquidas com o uso do extrato de folhas em camundongos com diarreia induzida por óleo de mamona; • Diminuição da motilidade intestinal apenas em quadros patológicos; • Ação antiespasmódica no íleo de camundongos. |
| Antimicrobiana | CLEMENTINO, E. L. C. et al. Avaliação de atividades biológicas dos extratos de Commiphora leptophloeos (Imburana) (Mart.) J. B. Gillet. Rev. cuba. plantas med, p. 1–10, 2016. | <ul style="list-style-type: none"> • O extrato da casca do caule se mostrou efetivo na inibição do crescimento de <i>S. aureus</i>. |
| | DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Antifungal and Antibiofilm Activities of B-Type Oligomeric Procyanidins From Commiphora leptophloeos Used Alone or in Combination With Fluconazole Against Candida spp. Frontiers in Microbiology, v. 12, 22 fev. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • Os extratos da casca do caule estudados apresentaram atividade antifúngica contra todas as cepas de <i>Candida spp.</i> testadas; • O extrato de procianidina dimérica tipo B (BDP) apresentou maior percentual de inibição da formação de biofilme pelas cepas de <i>Candida spp.</i> testadas. |

| | | |
|------------|--|---|
| Toxicidade | PEREIRA, J. J. DE S. et al. Commiphora leptophloeos Phytochemical and Antimicrobial Characterization. Frontiers in Microbiology, v. 8, 24 jan. 2017. | <ul style="list-style-type: none"> • Todos os extratos da casca do caule apresentaram efeito antibacteriano contra <i>B. subtilis</i>, <i>E. faecalis</i>, <i>M. luteus</i>, <i>S. aureus</i>; • Alguns extratos apresentaram efeito contra <i>P. aeruginosa</i>, <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>; • A hinocinina da <i>Cl</i> apresentou maior atividade antibacteriana e bactericida em cepas <i>S. aureus</i> resistentes à oxacilina e meticilina (MRSA). |
| | SOUZA, Z. N.; CORDULA, C. R.; CAVALCANTI I. M.F. The potential usage of Caatinga natural products against multi-drug-resistant bacteria. Fitoterapia, v. 172, p. 105752–105752, 1 jan. 2024. | <ul style="list-style-type: none"> • Atividade antimicrobiana de de extratos da casca do caule e extratos etanólicos das folhas contra <i>S. aureus</i> presentes em leite de ruminantes com mastite. |
| | CLEMENTINO, E. L. C. et al. Avaliação de atividades biológicas dos extratos de Commiphora leptophloeos (Imburana) (Mart.) J. B. Gillet. Rev. cuba. plantas med, p. 1–10, 2016. | <ul style="list-style-type: none"> • Teste <i>in vivo</i>: toxicidade moderada do extrato da casca do caule em <i>A. salina</i>. |
| | CORDEIRO, M. L. DA S. et al. Antioxidant Activities of Commiphora leptophloeos (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) Leaf Extracts Using In Vitro and In Vivo Assays. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2021, p. 1–11, 24 abr. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • Teste <i>in vitro</i>: o extrato etanólico das folhas (EE) não apresentou efeito citotóxico na linhagem celular de fibroblastos • Teste <i>in vivo</i>: também não apresentou efeito citotóxico nos vermes <i>C. elegans</i> testados. |
| | DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Antifungal and Antibiofilm Activities of B-Type Oligomeric Procyanidins From Commiphora leptophloeos Used Alone or in Combination With Fluconazole Against Candida spp. Frontiers in Microbiology, v. 12, 22 fev. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • Teste <i>in vitro</i>: os extratos da casca do caule estudados não apresentaram efeitos citotóxicos significativos em eritrócitos humanos. |
| | DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Mass spectrometry characterization of Commiphora leptophloeos leaf extract and preclinical evaluation of toxicity and anti-inflammatory potential effect. Journal of Ethnopharmacology, v. 264, p. 113229, jan. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • Teste <i>in vivo</i>: Não foi observado alterações que indicassem toxicidade nos camundongos que fizeram uso do extrato de folhas. |
| | | |
| | | |

| | | |
|------------|--|--|
| | PESSOA, R. F. et al. Investigation of ethnomedicinal use of <i>Commiphora leptophloeos</i> (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) in treatment of diarrhea. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , v. 268, p. 113564, mar. 2021. | <ul style="list-style-type: none"> • Teste <i>in vivo</i>: Não foi observado alterações que indicassem toxicidade nos camundongos que fizeram uso do extrato de folhas. |
| Antivector | SILVA, R. C. S. et al. (E)-Caryophyllene and α -Humulene: <i>Aedes aegypti</i> Oviposition Deterrents Elucidated by Gas Chromatography-Electrophysiological Assay of <i>Commiphora leptophloeos</i> Leaf Oil. <i>PLOS ONE</i> , v. 10, n. 12, p. e0144586, 9 dez. 2015. | <ul style="list-style-type: none"> • Redução de 59 a 63% no número de ovos postos pelas fêmeas de <i>A. aegypti</i> com o uso do óleo essencial das folhas de <i>Cl</i>; • Efeito larvívica em larvas do quarto instar de <i>A. aegypti</i>. |

4.2 Atividade antioxidante e anti-inflamatória

No estudo realizado por Cordeiro *et al.* (2021)¹⁵, foi observado que o extrato etanólico (EE) de folhas de *C*/apresentam atividade antioxidante por meio do ensaio 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), um radical livre que muda de cor ao receber um elétron de um composto antioxidante. A presença de compostos fenólicos, como rutina e diglicosídeo de quercetina podem explicar esta ação, além de poderem atuar como anti-inflamatório em vias de sinalização envolvidas no processo inflamatório e também apresentarem atividade imunoprotetoras.

Além do teste *in vitro*, foi realizado teste *in vivo* com *Caenorhabditis elegans*, onde observaram o potencial do EE em reduzir a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), mesmo quando os vermes foram tratados com um agente oxidante (t-BOOH). Os extratos reduziram e neutralizaram os efeitos negativos da produção excessiva de EROs, como lesões no DNA e danos celulares, ou seja, os compostos presentes no extrato ajudam a manter a homeostase redox celular.

Assim como diversas doenças crônicas, o processo inflamatório também está ligado ao estresse oxidativo, que, inclusive, pode potencializar a resposta inflamatória⁷. Durante o processo inflamatório é ativado o sistema redox e ocorre um desequilíbrio entre a produção dos antioxidantes e de EROs e Espécies Reativas de Nitrogênio (ERN), que, em excesso, causam dano celular pela oxidação

de lipídios, proteínas e DNA¹⁴. Nos estudos de Dantas-Medeiros *et al.* (2021)⁷ e Silva *et al.* (2024)¹⁴ que avaliaram a atividade anti-inflamatória dos extratos de folhas de *Cl* *in vivo*, também foi avaliada a ação antioxidante utilizando como marcador do estresse oxidativo o malondialdeído (MDA), que é um subproduto da oxidação lipídica induzida por radicais livres, que também pode ser utilizado como um marcador inflamatório.

Os camundongos de ambos os estudos apresentaram diminuição do MDA, demonstrando, assim, uma ação antioxidante e, conseqüentemente, se mostra eficiente em diminuir e controlar uma possível exacerbação da resposta inflamatória. Esta ação aparentemente está relacionada com o alto teor de fenólicos e a presença de flavonoides glicosilados derivados da apigenina, luteolina e quercetina, já relatados como potentes agentes antioxidantes^{7,14}. Além desta ação, a avaliação da atividade anti-inflamatória em si também é importante devido aos usos na medicina popular como, por exemplo, na cicatrização de ferimentos e edemas^{7,14}.

Dantas-Medeiros *et al.* (2021)⁷ realizaram, no modelo *in vivo* de indução de edema de pata em camundongos por carragenina, a avaliação da ação anti-inflamatória e antiedematogênica do extrato hidroetanólico (HECL) da folha de *Cl*, onde foi observado a inibição do efeito edematogênico tanto na fase inicial, que seria após 1h da administração do indutor e que está relacionada à expressão de mediadores pró-inflamatórios (histamina, serotonina, bradicinina e, em menor quantidade, a prostaglandinas), quanto na fase tardia, que apresenta o pico máximo cerca de 3 a 4 horas após a indução da inflamação e está relacionada à liberação desses mediadores. Porém, o extrato apresentou maior efeito na redução do edema na fase tardia, podendo-se dizer que a sua atividade está associada à inibição da liberação de mediadores pró-inflamatórios, como histamina, serotonina e prostaglandina, bem como ao aumento da permeabilidade vascular no local.

Outro resultado que corrobora com esta ação foi a diminuição dos níveis de mieloperoxidase (MPO), que é um marcador de atividade inflamatória, sendo também utilizado como um marcador indireto da migração de leucócitos. Esta redução dos níveis de MPO evidencia a atividade anti-inflamatória do HECL e a

relaciona com uma provável diminuição da migração dos leucócitos e, consequentemente, de outros mediadores pró-inflamatórios. Esta redução da migração de células inflamatórias também foi observada no modelo de bolsa de ar, onde se utiliza como indutor da inflamação o zimosan, parte da membrana da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, que gera uma resposta inflamatória intensa. Também foi constatado a diminuição dos níveis da citosina pró-inflamatória TNF- γ e aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 com o uso do extrato, logo, há boas evidências de sua atividade anti-inflamatória em edemas.

Também, há relatos de estudos clínicos e pré-clínicos onde o consumo de extratos botânicos com alto teor de polifenóis se mostrou eficaz na proteção contra o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. Além disso, os polifenóis apresentam ação sinérgica na redução da inflamação se utilizado em conjunto com drogas sintéticas, podendo ser benéfico para pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) que, mesmo fazendo o uso de medicamentos, ainda apresentam episódios de recidiva da doença¹⁴. O extrato das folhas de *CI* foi avaliado quanto a sua ação em DII por Silva *et al.* (2024)¹⁴, havendo evidentes resultados na redução da inflamação intestinal em camundongos com colite induzida por 2,4-Ácido dinitrobenzeno-sulfônico (DNBS).

Para a avaliação do índice de atividade da doença (DAI) utiliza-se como parâmetros a alteração de peso do cólon, consistência das fezes e presença de sangue fecal, além da relação peso/comprimento do cólon (P/C), que verifica o edema produzido no processo inflamatório por meio do encurtamento e do aumento do peso do cólon. O estudo demonstrou que todas as doses dos extratos hidroalcolico de *CI* (300, 400 e 500 mg/kg) reduziram o DAI e a relação P/C, além de prevenir danos teciduais causados por DNBS.

Juntamente foi observada uma significativa redução da expressão de genes inflamatórios no tecido do cólon e em células RAW de camundongos após o tratamento com extrato de *CI*. As células RAW são uma linhagem celular de macrófagos isolada de ascites, líquido da cavidade peritoneal, de camundongos infectados com o vírus da leucemia murina de Abelson. Portanto, isto sugere uma possível regulação negativa na expressão desses genes da via NF- κ B, mais

especificamente, sugere-se que os flavonoides do extrato sejam os responsáveis por regular a expressão do gene p65 do NF- κ B no tecido do cólon, que está intrinsicamente ligado a patogênese da DII e explicaria os efeitos benéficos da *CI* como anti-inflamatório intestinal.

Esses achados indicam que o extrato de *CI* pode ter potencial terapêutico tanto na redução da inflamação intestinal quanto em edemas, por meio da modulação de mediadores inflamatórios, além da redução do estresse oxidativo, como comentado anteriormente^{7,14}.

4.3 Atividade antidiarreica

Outro uso da *CI* na medicina popular é como antidiarreico, no estudo realizado por Pessoa *et al.* (2021)⁸ foi observado que o extrato das folhas apresentou atividade antidiarreica em camundongos com diarreia induzida por óleo de mamona, com uma potência 2,5 vezes maior, quando comparado aos valores de ED50 de loperamida, na diminuição do número de fezes líquidas em relação as fezes totais. A fim de verificar o mecanismo por trás desta ação, foi investigado a alteração da secreção de fluido e da motilidade intestinal com o uso do extrato. O efeito aparentemente não está ligado a secreção de fluido intestinal, pois não foi observado mudanças significativas nos camundongos controle e que receberam o extrato.

Em relação a motilidade intestinal, foi utilizado o carvão ativado como marcador da atividade intestinal, observando o seu trajeto no intestino delgado. Quando a avaliação foi realizada em camundongos com o trânsito intestinal normal, não se observou alteração significativa na distância percorrida pelo carvão ativado, se comparado com o controle, diferente da atropina que diminuiu a distância, ou seja, diminuiu a motilidade intestinal. Porém, quando foram administrados em camundongos com o trânsito intestinal induzido por óleo de mamona, houve uma inibição da motilidade com o uso do extrato de *CI*, que diminuiu a distância percorrida pelo carvão ativado, de maneira dose dependente.

Desta forma, conclui-se que o efeito antidiarreico do extrato de *CI* se dá pela inibição da motilidade intestinal, ocorrendo apenas em quadros patológicos, não

causando constipação quanto utilizado em casos de trânsito intestinal normal. A inibição da motilidade ajuda na diminuição das evacuações e na passagem mais lenta do conteúdo intestinal, o que aumenta a absorção de água, deixando as fezes mais viscosas durante os quadros de diarreia.

Neste mesmo estudo também verificaram o efeito antiespasmódico do extrato no íleo de camundongos, observou-se uma potência de 2,2 vezes maior em antagonizar as contrações fásicas induzidas por carbacolina (CCh), quando comparado com os valores de IC50. Possivelmente, essa atividade se dá ao antagonismo dos receptores muscarínicos, supostamente pelo flavonoide vitexina do extrato. Pode-se evidenciar que a planta apresenta efeitos que corroboram com o seu uso pela população, como o caso de diarreia e cólica, além dos já comentados para inflamações, ferida e edemas.

O efeito antidiarreico, junto ao efeito antiespasmódico, se mostra oportuno no tratamento de diarreias e demais desordens intestinais, como, por exemplo, a Síndrome do Intestino Irritável, uma doença funcional que apresenta como principais sintomas dor abdominal, alteração na defecação e mudanças do hábito intestinal, sendo uma das possibilidades episódios de diarreia crônica¹⁸.

Além disso, unindo essas ações ao fato da planta apresentar bons resultados na diminuição de inflamações intestinais, o uso em pacientes com Doença de Crohn também se mostra promissor, pois esta é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal, cujos principais sintomas são diarreia persistente e dor na parte inferior direita do abdômen¹⁹. Porém, apesar de terem sido observadas essas ações e podermos imaginar possíveis aplicações desta planta na medicina, inclusive como adjuvante nos tratamentos, obviamente são necessários mais estudos e uma melhor investigação para estes usos da planta para as patologias mencionadas.

4.4 Atividade antimicrobiana

A Imburana também é muito utilizada para infecções cutâneas, respiratórias e gastrointestinais, com ação no controle de microrganismos. No estudo de Pereira *et al.* (2017)⁶ avaliou-se a atividade de diferentes extratos da casca do caule da *Cl*, como, extrato aquoso (CLAQE), extrato metanólico (CLMEE), extrato de clorofórmio

(CLCLE), extrato de ciclohexano (CLCHE) e extrato de acetato de etila (CLAE) contra patógenos Gram positivos e Gram negativos.

Em relação aos patógenos Gram positivos, os extratos apresentaram efeito contra as bactérias avaliadas, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, e, também, contra fungos, como *Candida albicans* e *Aspergillus spp.* Clementino *et al.* (2016)¹⁷ também avaliaram o extrato da casca do caule de *Cl*, que se mostrou efetivo na inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus*.

A inibição do crescimento bacteriano *in vitro* pelos extratos pode estar ligada à presença de flavonoides, ácidos fenólicos e taninos, já conhecidos por serem agentes antimicrobianos, podendo agir sozinhos ou em combinação⁶.

Os flavonoides apresentam diferentes mecanismos que os tornam capazes de inibir o crescimento microbiano, como a redução da síntese de ácidos nucleicos e ação de neutralização dos fatores de virulência. Além disso, uma de suas características é a alta lipofilicidade, o que facilita a sua interação com a bicama lipídica, tornando a membrana celular menos fluida e alterando a troca de nutrientes e metabólitos da célula, ou seja, a sua atividade está relacionada com a alteração da permeabilidade da membrana e parede celular, levando a uma inibição no fornecimento de energia para a célula bacteriana²⁰.

Outro composto fenólico que pode atuar como antimicrobiano são os taninos, que inibem a ação de enzimas, como as que atuam na fosforilação oxidativa e do sistema de transporte de elétrons, assim como age na inativação de adesinas microbianas e proteínas do envelope celular, essas ações ocorrem devido a sua propriedade adstringente, que precipita estas proteínas²¹.

Pereira *et al.* (2016)⁶ também identificaram atividade antibacteriana do extrato CLCHE contra cepas de *Mycobacterium* (*Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*), porém num grau mais leve e precisaria de mais estudos para esta utilização. Já em relação aos Gram negativos, foi avaliado a ação contra as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Outros estudos já relataram a atividade inibitória de CLAE na formação de biofilmes de *P. aeruginosa* e *S. epidermidis*, assim como ampla

atividade bacteriostática do extrato CLCHE em *P. aeruginosa*, provavelmente ligada a presença de taninos neste extrato. Para *E. coli*, apenas dois extratos apresentaram efeito bactericida, os extratos CLMEE e CLCHE, sugerindo que a ação seja devido ao alto teor de ácidos fenólicos, como o ácido gálico. Os extratos CLCHE e CLAE, apresentaram efetiva atividade contra *K. pneumoniae*.

A ação em patógenos Gram negativos se mostra importante levando em consideração a resistência a vários medicamentos utilizados inicialmente nos tratamentos. Assim como é de extrema relevância avaliar a ação da *Cl* em cepas de *S. aureus* resistentes à oxacilina e meticilina (MRSA). Neste mesmo estudo, os autores verificaram a ação em quatro cepas MRSA de isolados clínicos e foi observado que a hinocinina de *Cl* apresentou maior atividade antibacteriana e bactericida, principalmente das cepas isoladas do sangue, mostrando um potencial promissor da *Cl* e de hinocininas contra *S. aureus* resistentes.

Na revisão de Souza, Córdula e Cavalcanti (2024)²² também foi citada a ação de extratos da casca do caule e extratos etanólicos das folhas de *Cl* contra *S. aureus* presentes em leite de ruminantes com mastite subclínica, onde, no estudo de Silva *et al.* (2019)²³, os extratos apresentaram atividade antimicrobiana para as cepas estudadas, com o extrato da casca sendo o mais eficiente (CIM de 390,60 µg/mL, em comparação com CIM das folhas de 781,20 µg/mL). Também foi observado que os extratos têm a capacidade de inibir a formação de biofilme das cepas de *S. aureus*.

No estudo de Dantas-Medeiros *et al.* (2021)²⁴ verificou se a atividade antifúngica e antibiofilme contra *Candida spp.* de procianidina dimérica tipo B (BDP), isoladas por meio da purificação da fração n-butanólica (BF) rica em procianidinas oligoméricas extraída do extrato hidroetanólico (HECL) da casca do caule da *Cl*.

Para isso, foram utilizados como parâmetros da ação os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM) dos extratos em quatorze cepas de *Candida sp.*, incluindo cepas resistentes a fluconazol. Os três compostos avaliados (HECL, BF, BDP) apresentaram atividade antifúngica contra todas as cepas clínicas e de referência de *Candida spp.* testadas, porém, apresentando variações de CIM entre os isolados. Além disso, o BDF

também apresentou atividade fungicida.

Em relação a atividade antibiofilme, os testes foram feitos contra cinco cepas de *Candida spp.*, sendo que BF e BDP apresentaram maior potencial em relação ao HECL, e o BDP apresentou o maior percentual de inibição, de até 100% para a maior parte das cepas testadas. No geral, HECL, BF e BDP exibiram taxa de mais de 65% de inibição da formação de biofilme para a maioria dos isolados de *Candida spp.* investigados no estudo.

Pode-se concluir que a atividade antifúngica e antibiofilme dos extratos de *CI* estão ligadas a presença de polifenóis, principalmente a procianidinas oligoméricas, capazes de diminuir a expressão dos fatores de virulência de *Candida spp.*, além disso, devido a sua capacidade de complexar com proteínas, as procianidinas podem reduzir a secreção de proteinases e, conseqüentemente, inibir a atividade da fosfolipase. Desta forma, a ação de reduzir a produção de enzimas hidrofílicas e a formação de biofilme das procianidinas, assim como a presença de taninos, que podem atuar rompendo a parede celular e a membrana plasmática, elucidam as atividades observadas dos extratos provindos da *CI*. Há outro estudo, realizado por Ming et al. (2002)²⁵, que corrobora com a ação vista das procianidinas diméricas e triméricas do tipo B na inibição do crescimento de estirpes ou morte celular de *C. Albicans*. Assim como foi relatado a atividade antibacteriana do BDP contra *Staphylococcus aureus*²⁵.

Foi observado também que o uso de BDP de *CI* junto ao fluconazol, gera uma ação sinérgica na maioria das cepas investigadas. Pode-se relacionar este sinergismo a uma maior diminuição da quantidade de ergosterol, composto essencial a membrana celular, na *Candida spp.* devido a ação do fluconazol, com inibição da síntese de ergosterol, e a formação do complexo tanino-ergosterol, relacionado a afinidade das procianidinas com este composto. Portanto, pode-se utilizá-los juntos como uma alternativa no tratamento de infecções fúngicas, principalmente em cepas de *Candida spp.* resistentes a fluconazol²⁴.

Com o crescente surgimento de organismos multirresistentes devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos, se mostra de extrema importancia a descoberta de novas alternativas terapêutica, sendo os produtos naturais uma fonte promissora

para novos compostos antibacterianos e antifúngicos, podendo também serem utilizados como terapia adjuvante, potencializando o tratamento com demais medicamentos^{6,24}. Ademais, a ação em *M. Luteus*, *C. albicans*, *Aspergillus spp.* também são relevantes para pacientes imunossuprimidos, pois geralmente são mais suscetíveis a esses microrganismos. Sendo importante dispor de tratamentos alternativos para evitar o uso excessivo de antimicrobianos, o que pode aumentar risco de desenvolvimento de resistência microbiana⁶.

Em resumo, os extratos da casca do caule de *Cl* apresentam grande potencial como antimicrobiano, devido sua ação inibitória contra vários microrganismos Gram positivos, Gram negativos, fungos e espécies multirresistentes de *S. aureus*. Porém, os testes foram realizados *in vitro*, desta forma, são necessários mais estudos para compreender ainda mais a utilização da *Cl* como antimicrobiano.

4.5 Toxicidade

Além da atividade comprovada é importante certificar se o uso da planta é seguro e se não traz nenhum risco toxicológico. Alguns dos estudos revisados também avaliaram a toxicidade dos extratos de *Cl*.

Dantas-Medeiros *et al.* (2021)²⁴ avaliaram a toxicidade dos extratos HECL, BF e BDP, utilizando a análise, *in vitro*, na atividade hemolítica com doses em concentrações com atividade biológica, onde não foram observados efeitos citotóxicos significativos em eritrócitos humanos, podendo considerá-los seguros.

Já Cordeiro *et al.* (2021)¹⁵ avaliaram a toxicidade do extrato EE a partir de ensaios de viabilidade celular das linhagens celulares de fibroblastos NIH/3T3 e das linhagens celulares B16-F10, onde não foram observados efeitos citotóxicos na linhagem celular NIH/3T3, apenas na linhagem tumoral B16-F10. Também foi realizado o teste *in vivo* em *C. elegans*, que não apresentaram efeitos citotóxicos e o extrato não alterou outros parâmetros de toxicidade do verme, como eclosão, comprimento do corpo e desenvolvimento dos ovos. Portanto, o EE se mostrou seguro, não tendo efeitos tóxicos, além de poder ter certa ação em células tumorais.

No estudo de Clementino *et al.* (2016)¹⁷ foi realizado um teste de toxicidade

aguda com *Artemia salina*, um crustáceo aquático muito utilizado neste tipo de teste. Foram administrados diferentes concentrações do extrato da casca do caule (2000, 1500, 1000, 500, e 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), sendo classificado, a partir da escala de Dose Letal Média ($\text{DL}_{50} < 500 \mu\text{g.mL}^{-1}$, indica toxicidade alta; DL_{50} entre 500 e 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, moderada; e $\text{DL}_{50} > 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ausência de toxicidade), como moderadamente tóxico. Porém, é importante lembrar que o teste realizado com *A. salina* é limitado devido as diferenças entre as espécies, mas podendo servir de ponto de partida para avaliação da toxicidade.

Durante outro estudo dirigido por Dantas-Medeiros *et al.* (2021)⁷, onde se verificou a atividade anti-inflamatória em edemas *in vivo*, também foi avaliado a toxicidade aguda do HECL de folhas nos camundongos do estudo e concluiu-se que as concentrações utilizadas eram seguras, pois apresentou toxicidade superior a 2.000 mg/kg. Também não foram observadas alterações que indicassem danos hepáticos ou renais associados ao HECL, assim como não houve alteração de peso corporal ou dos órgãos dos camundongos que foram tratados com a planta em comparação com o grupo controle.

Pessoa *et al.* (2021)⁸ também observaram a toxicidade do uso do extrato das folhas de *CI* (2000 mg/kg) nos camundongos durante seu estudo, onde não houve alterações no comportamento, no consumo de água e alimentos e nem mortes durante os 14 dias de observação, sendo assim, o extrato foi considerado de baixa toxicidade aguda.

Os resultados de baixa toxicidade em camundongos se mostram relevantes devido a maior semelhança fisiológica com humanos, porém, mesmo com os demais resultados indicando a segurança da planta e a toxicidade moderada observada em *A. salina*, para sabermos a real toxicidade da utilização da *CI*, é necessário mais estudos para a considerarmos uma alternativa terapêutica adequada.

4.6 Atividade antivetorial

Há estudos que investigam a influência de óleos essenciais no comportamento de mosquitos e como antivetoriais. Para que haja a oviposição, a

fêmea procura um local adequado utilizando as antenas que são repletas de quimiorreceptores e que permitem detectar estímulos aéreos, com isso, os compostos orgânicos voláteis podem agir espantando as fêmeas e impedindo a deposição de ovos²⁵. Desta forma, o ensaio de Silva *et al.* (2015)²⁶ com óleo essencial das folhas de *Cl* investigou a sua atividade antivetorial e sua ação no impedimento da oviposição de *Aedes aegypti*.

Os resultados do estudo demonstraram que o óleo, nas concentrações de 25, 50 e 100 ppm, exerceu forte efeito sobre a deposição de ovos das fêmeas de *A. aegypti*, com redução de 59 a 63% no número de ovos postos, sendo assim, o óleo essencial de *Cl* é o mais eficaz contra a oviposição de *A. aegypti*. Isto deve-se a sete componentes presentes na planta, que desencadearam a despolarização antenal em mosquitos fêmeas grávidas, entre eles, destacam-se os sesquiterpenos, (E)-cariofileno e α -humuleno, que apresentaram maior abundância no óleo essencial. Estes dois foram testados individualmente e se mostraram eficientes como dissuasores da oviposição, com a média de ovos postos, respectivamente, $40,9 \pm 3,7\%$ ($p < 0,004$) e $31,2 \pm 6,2\%$ ($p < 0,003$) menor que o controle. Porém, apresentaram maior efeito quando utilizados em conjunto.

Também verificaram que o óleo essencial de *Cl* apresentou efeito larvicida contra larvas do quarto instar de *A. aegypti*, último estágio do desenvolvimento larval do mosquito, o que pode ser atribuído à presença de α -felandreno. Logo, o óleo essencial das folhas de *Cl* pode ser uma alternativa natural para o controle da disseminação do *A. aegypti*, evitando a deposição de ovos e atuando como agente larvicida. Outros estudos também corroboram com estes efeitos e atividades desta planta no controle de vetores como o *A. aegypti*²⁷.

5. CONCLUSÃO

Muitos fatores demonstram que a *Commiphora leptophloeos* apresenta realmente as atividades relacionadas ao seu uso na medicina popular, com ação antimicrobiana, anti-inflamatória para feridas e edemas, assim como para doenças inflamatórias intestinais, ação antidiarreica e antiespasmódica, o que explica seu uso tópico para cicatrização e como tônicos e xaropes para dores de barriga,

diarreia, cólica, outros problemas gastrointestinais, além de doenças respiratórias. A Imburana também não apresentou toxicidade nos estudos realizados, fato significativo para entendimento da viabilidade do uso como uma nova terapêutica.

Além disso, no momento em que vivemos, com alta incidência de casos de dengue no Brasil, o fato do seu óleo essencial servir para espantar as fêmeas e diminuir a oviposição, assim como apresentar certo efeito larvívoro, demonstra um possível uso como controle de vetores, outro uso importante para a saúde pública.

Dito isso, o incentivo a pesquisa das plantas nacionais é essencial para a descoberta de novos medicamentos e melhores tratamentos, com menor efeito adverso, assim como ter novos adjuvantes aos tratamentos já conhecidos. Com mais estudos para comprovação e real utilização da planta na medicina, a *Commiphora leptophloeos* se mostra uma planta promissora para desenvolvimento de novos compostos bioativos.

6. REFERÊNCIAS

1. MATOS, F. J. DE A. Plantas medicinais da caatinga do Nordeste brasileiro: etnofarmacopeia do Professor Francisco José de Abreu Matos. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/54867/1/2020_liv_knmagalhaes.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2024.
2. FERREIRA, E. E.; CARVALHO, E. DOS S.; SANT'ANNA, C. DE C. A importância do uso de fitoterápicos como prática alternativa ou complementar na atenção básica: revisão da literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 1, p. e44611124643, 11 jan. 2022.
3. SÁ-FILHO, G. F. DE et al. Plantas medicinais utilizadas na caatinga brasileira e o potencial terapêutico dos metabólitos secundários: uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 13, p. e140101321096, 9 out. 2021.
4. MEDEIROS, R. D. DE. *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J.B. Gillett (Burseraceae): estudo fitoquímico, toxicidade e avaliação do potencial antiinflamatório e antimicrobiano. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/29460>>. Acesso em: 11 fev. 2024.
5. SILVA, J. P. DA et al. Relationship of the species *Commiphora leptophloeos* with *aedes aegypti*: a review. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, p. e48711326735, 4 mar. 2022.
6. PEREIRA, J. J. DE S. et al. *Commiphora leptophloeos* Phytochemical and Antimicrobial Characterization. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, 24 jan. 2017.
7. DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Mass spectrometry characterization of *Commiphora leptophloeos* leaf extract and preclinical evaluation of toxicity and anti-inflammatory potential effect. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 264, p. 113229, jan. 2021.
8. PESSOA, R. F. et al. Investigation of ethnomedicinal use of *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) in treatment of diarrhea. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 268, p. 113564, mar. 2021.
9. MACEDO, J. G. F. et al. Analysis of the Variability of Therapeutic Indications of Medicinal Species in the Northeast of Brazil: Comparative Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p. 1-28, 2018.

10. TRENTIN, D. S. et al. Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 137, n. 1, p. 327–335, 1 set. 2011.
11. CORADIN, L.; CAMILLO, J.; PAREYN, F. G. C. (Ed.). *Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região Nordeste*. Brasília, DF: MMA, 2018.
12. CIRO et al. ARBOVIROSES EMERGENTES E REEMERGENTES NO BRASIL: DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 8, p. 5036–5048, 2024.
13. Ministério da Saúde elabora plano para enfrentamento da dengue 2024/2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/maio/ministerio-da-saude-elabora-plano-para-enfrentamento-da-dengue-2024-2025#:~:text=At%C3%A9%20o%20momento%2C%20em%202024>>. Acesso em: 1 set. 2024.
14. SILVA, V. C. et al. Chemopreventive and immunomodulatory effects of phenolic-rich extract of *Commiphora leptophloeos* against inflammatory bowel disease: Preclinical evidence. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 328, p. 118025, 28 jun. 2024.
15. CORDEIRO, M. L. DA S. et al. Antioxidant Activities of *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) Leaf Extracts Using In Vitro and In Vivo Assays. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2021, p. 1–11, 24 abr. 2021.
16. PINTO, K. B. et al. Preliminary prospection of phytotherapeutic compounds from the essential oils from barks and leaves of Umburana (*Commiphora Leptophloeos*). *Braz. J. Pharm. Sci. (Online)*, p. e21609–e21609, 2022.
17. CLEMENTINO, E. L. C. et al. Avaliação de atividades biológicas dos extratos de *Commiphora leptophloeos* (Imburana) (Mart.) J. B. Gillet. *Rev. cuba. plantas med*, p. 1–10, 2016.
18. SILVA, M. T. et al. Diagnóstico e tratamento da síndrome do intestino irritável: revisão sistemática. *Pará Research Medical Journal*, v. 4, 2020.

19. FERRAZ, K. et al. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS EM DOENÇA DE CROHN: PREVENÇÃO E TRATAMENTO. REVISÃO DE LITERATURA. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 8, p. 2460–2471, 16 ago. 2024.
20. KOWALSKI, L. et al. Atividade Antimicrobiana de Flavonoides: uma Revisão de Literatura. Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas, v. 4, n. 1, p. 51–65, 29 ago. 2020.
21. OLIVEIRA, K. A. DE M. et al. Atividade antimicrobiana e quantificação de Flavonoides e Fenóis totais em diferentes extratos de Própolis. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 33, n. 2, 19 mar. 2013.
22. SOUZA, Z. N.; CÓRDULA, C. R.; CAVALCANTI I. M.F. The potential usage of Caatinga natural products against multi-drug-resistant bacteria. Fitoterapia, v. 172, p. 105752–105752, 1 jan. 2024.
23. SILVA, I. F. DA et al. ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACTS FROM *Commiphora leptophloeos* (MART.) J. B. GILLET AGAINST *Staphylococcus* SPP. ISOLATED FROM CASES OF MASTITIS IN RUMINANTS. Ciência Animal Brasileira, v. 20, 2019.
24. DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Antifungal and Antibiofilm Activities of B-Type Oligomeric Procyanidins From *Commiphora leptophloeos* Used Alone or in Combination With Fluconazole Against *Candida* spp. Frontiers in Microbiology, v. 12, 22 fev. 2021.
25. MING D. S. et al. Bioactive Constituents from *Iryanthera megistophylla*. Journal of Natural Products, v. 65, n. 10, p. 1412–1416, 23 ago. 2002.
26. SILVA, R. C. S. et al. (E)-Caryophyllene and α -Humulene: *Aedes aegypti* Oviposition Deterrents Elucidated by Gas Chromatography-Electrophysiological Assay of *Commiphora leptophloeos* Leaf Oil. PLOS ONE, v. 10, n. 12, p. e0144586, 9 dez. 2015.
27. SILVA, J. P. et al. Relationship of the species *Commiphora leptophloeos* with *aedes aegypti*: a review. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, p. e48711326735, 4 mar. 2022.

Leticia B. Martins

Data e assinatura do aluno(a)

maria Gabriela Nicoletti

Data e assinatura do orientador(a)