



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



PRISCILLA GLAZIELLY DOS SANTOS DE MORAES

**CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA, AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E
ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS DO ÓLEO
ESSENCIAL DE FOLHAS DE *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg**

Recife
2023

PRISCILLA GLAZIELLY DOS SANTOS DE MORAES

CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA, AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS DO ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas
Área de concentração: Sistemas Biológicos

Orientadora: Prof. Dr. Marcia Vanusa da Silva
Coorientador: Dr. Wendeo Kennedy da Costa

Recife
2023

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário: Marcos Antonio Soares da Silva
CRB4/1381

Moraes, Priscilla Glazielly dos Santos.

Caracterização química, avaliação da toxicidade aguda e atividades antinociceptivas e anti-inflamatórias do óleo essencial de *Myrciaria floribunda* (*H. West ex Willd.*) *O. Berg* / Priscilla Glazielly dos Santos Moraes – 2023.

67 f. : il., fig.; tab.

Orientadora: Marcia Vanusa da Silva.

Coorientador: Wendeo Kennedy da Costa.

Mestrado (dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, 2023.

Inclui referências.

1. Dor. 2. Inflamação. 3. Myrtaceae. 4. Segurança de uso. I. Silva, Marcia Vanusa da. (Orient.). II. Costa, Wendeo Kennedy da. (Coorient.). III. Título.

570

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2024-010

PRISCILLA GLAZIELLY DOS SANTOS DE MORAES

CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA, AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS DO ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 27/06/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Márcia Vanusa da Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Alisson Macário de Oliveira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dra. Magda Rhayanny Assunção Ferreira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me proporcionar viver essa experiência que contribuiu imensamente à minha formação profissional e pessoal.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Márcia Vanusa da Silva, por toda paciência, apoio e disponibilidade diante de qualquer momento.

Ao meu amigo e coorientador Dr. Wendeo Costa, toda dedicação, incentivo e parceria, além de uma pesquisa, obrigada por acreditar em mim.

Agradeço à minha família, aos meus pais Ana e Zinho, ao meu filho Murilo, ao meu parceiro de vida Leone, vocês foram essenciais para que eu tivesse força todos os dias da minha vida, essa conquista também é de vocês!

Agradeço a Associação dos Agricultores Familiares da Serra dos Paus Dóias (Agrodóia).

Agradeço aos amigos do lado esquerdo do peito, Manuela, Milleny por aguentarem todos os surtos rsrsrsrs.

Agradeço a UFPE, a sua equipe técnico-administrativa, aos docentes e a oportunidade da execução de um sonho!

RESUMO

Myrciaria floribunda é uma planta amplamente distribuída em diferentes biomas brasileiros, como a Amazônia, a Caatinga, o Cerrado e a Mata Atlântica. Além disso, ela apresenta propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anticancerígenas. Neste estudo, foram examinadas as propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias do óleo essencial das folhas de *M. floribunda* (MfEO), bem como a sua segurança de uso, por meio da realização de testes em modelos de camundongos. Para descrever o óleo essencial, utilizou-se a técnica de cromatografia gasosa-espectrometria de massa, cujos resultados revelaram que componentes como o δ -cadineno, biciclogermacreno, α -cadinol e epi- α -muurolol predominaram no perfil químico do óleo. Ao administrar uma dose de 2.000 mg/kg de peso corporal em animais para testes de toxicidade aguda, não foram observados sinais de mortalidade ou alterações fisiológicas, assim como nenhuma mudança nos parâmetros hematológicos, bioquímicos ou histológicos. O óleo essencial estimulou uma redução na nocicepção nos modelos químicos e térmicos utilizados para avaliar a atividade antinociceptiva aguda. Além disso, os resultados obtidos ao utilizar bloqueadores da via da dor para investigar o mecanismo subjacente indicaram uma atividade da via opioide. Ainda, foram observados efeitos anti-edematogênicos, redução na migração celular e inibição da geração de citocinas pró-inflamatórias, o que forneceu evidências do potencial anti-inflamatório do óleo essencial de *M. floribunda*. Com base nessa pesquisa, concluiu-se que o óleo essencial de *M. floribunda* pode aliviar efetivamente a dor aguda e a inflamação, sem causar sinais de toxicidade. Portanto, esses resultados destacam a promissora aplicação desse óleo como uma opção terapêutica no tratamento de dor e inflamação aguda.

Palavras-chave: Dor; Inflamação; Myrtaceae; Segurança de uso.

ABSTRACT

Myrciaria floribunda is a plant widely distributed across different Brazilian biomes, such as the Amazon, Caatinga, Cerrado, and Atlantic Forest. Additionally, it possesses antioxidant, antimicrobial, and anticancer properties. In this study, the antinociceptive and anti-inflammatory properties of the essential oil from *M. floribunda* leaves (MfEO) were examined, along with its safety profile, using mouse models. Gas chromatography-mass spectrometry was employed to characterize the oil, and the results revealed the predominance of δ -cadinene, bicyclogermacrene, α -cadinol, and epi- α -muurolol in its chemical profile. Animals administered a dose of 2,000 mg/kg of body weight for acute toxicity testing exhibited no signs of mortality or physiological alterations, and there were no hematological, biochemical, or histological changes observed. The oil demonstrated a reduction in nociception in both chemical and thermal models used to evaluate acute antinociceptive activity. Mechanistic studies utilizing pain pathway blockers suggested the involvement of the opioid pathway. Moreover, the essential oil from *M. floribunda* exhibited anti-edematogenic effects, reduced cell migration, and inhibited the generation of pro-inflammatory cytokines, providing evidence of its anti-inflammatory potential. Based on these findings, it can be concluded that the essential oil from *M. floribunda* effectively alleviates acute pain and inflammation without causing signs of toxicity. Therefore, these results highlight the promising therapeutic application of this oil in the treatment of acute pain and inflammation.

Keywords: Inflammation; Myrtaceae; Pain; Usage safety.

LISTA DE FIGURAS

Referencial teórico

Figura 1 -	Biomás brasileiros.....	13
Figura 2 -	Degradação da Caatinga.....	15
Figura 3 -	Distribuição geográfica do gênero <i>Myrciaria</i>	20
Figura 4 -	Distribuição geográfica de <i>Myrciaria floribunda</i> (H. West Ex Willd.) O. Berg.....	22
Figura 5 -	Avaliação de toxicidade aguda de acordo com o guia da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 423)	28

Artigo

Figura 1 -	Representative photomicrographs of the liver, kidney and spleen of mice in the control group and in the groups treated with essential oil of <i>M. floribunda</i> (2000 mg/kg)	43
Figura 2 -	Effect of <i>M. floribunda</i> essential oil on the abdominal writhing test induced by acetic acid.....	44
Figura 3 -	Antinociceptive effect of <i>M. floribunda</i> essential oil in both phases of the formalin assay.....	46
Figura 4 -	Antinociceptive effect of <i>M. floribunda</i> essential oil in the tail flick test.....	48
Figura 5 -	Anti-inflammatory effect of <i>M. floribunda</i> essential oil on carrageenan-induced paw edema.....	48

LISTA DE TABELAS

Artigo

Table 1 - Chemical composition of the essential oil obtained from the leaves of <i>M. floribunda</i>	38
Table 2 - Evaluation of water and feed intake and weight gain of control animals and animals treated with essential oil of <i>M. floribunda</i> (2000 mg/kg)	40
Table 3 - Hematological parameters of control mice and mice treated with <i>M. floribunda</i> essential oil (2000 mg/kg).....	41
Table 4 - Biochemical parameters of the blood of mice controlled and treated with essential oil of <i>M. floribunda</i> (2000 mg/kg)	42
Table 5 - Anti-inflammatory effect of <i>M. floribunda</i> essential oil on the migration of leukocytes and neutrophils in the peritoneal fluid of mice undergoing carrageenan-induced peritonitis.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
ANOVA	Analysis of variance
CV	Central lobular veins
d.C.	Depois de Cristo
DL50	Dose letal mediana
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gas Chromatography
GC-MS	Cromatografia Gasosa associada ao Espectrometria de massa
Gr	Glomerular
HCM	Hemoglobina corpuscular média
i.p	Intraperitoneal
IL -1	Interleucina -1
LIKA	Laboratory of Immunopathology Keizo Asami
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
MfEO	Essential Oil of <i>Myrciaria floribunda</i>
MS	Mass spectrometry
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
RPM	Rotações por minutos
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VCM	Volume corpuscular médio
v.o	Via oral
v/v	Volume/volume

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 GERAL	13
2.2. ESPECÍFICOS	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 DOMÍNIO MORFOCLIMÁTICO E FITOGEOGRÁFICO DA CAATINGA	14
3.2 METABOLISMO SECUNDÁRIO, PLANTAS MEDICINAIS E ETNOBOTÂNICA	17
3.3 FAMÍLIA MYRTACEAE	19
3.4 GÊNERO <i>Myrciaria</i> O. Berg	21
3.5 <i>Myrciaria floribunda</i> (H. West Ex Willd.) O. Berg	22
3.6 PROCESSO INFLAMATÓRIO	24
3.7 ESTUDOS DE TOXICIDADE	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 ARTIGO 1	31
Essential oil from leaves of <i>Myrciaria floribunda</i> (H. West ex Willd.) O. Berg has antinociceptive and anti-inflammatory potential without oral toxicity in Swiss mice	31
5 CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é o país que apresenta a maior biodiversidade do planeta, são mais de 55.000 espécies vegetais catalogadas (FLORA, 2018; SÁ FILHO et al., 2021). Entre os biomas brasileiros encontramos a Caatinga um tipo de vegetação que apresenta adaptações fisiológicas as constantes variações de temperaturas e ao déficit hídrico, como resultado das condições ambientais a que estão expostas, as plantas da Caatinga desenvolvem características químicas interessantes, sendo utilizadas como fontes medicinais (ALBUQUERQUE et al., 2012; RIBEIRO et al., 2014).

As plantas medicinais possuem uma ampla gama de características que desempenham um papel importante no tratamento de doenças e na melhoria da saúde das pessoas. Essas plantas são capazes de produzir uma variedade de substâncias que têm a capacidade de alterar o funcionamento de órgãos e sistemas no corpo humano. A flora brasileira, em particular, é conhecida por sua altíssima diversidade de espécies. Essa diversidade oferece uma ampla variedade de plantas com potencial terapêutico, abrindo portas para a descoberta de novos princípios ativos e moléculas com propriedades farmacológicas (SANTOS, 2017).

Muitas dessas propriedades farmacológicas são relatadas pela população e são confirmadas em estudos científicos. Essa confirmação pode direcionar a formação de novos fármacos, sejam esses compostos obtidos por síntese a partir de moléculas protótipos ou por isolamento nas fontes de origens. Esses materiais vegetais aparentemente têm menos toxicidade em comparação com as drogas sintéticas, o que os torna candidatos atraentes para o desenvolvimento de drogas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; RIBEIRO et al., 2014).

Diversos estudos etnobotânicos têm sido realizados na caatinga, pesquisadores e a indústria farmacêutica tem mostrado bastante interesse em pesquisar as propriedades medicinais de suas plantas a fim de produzir novos fármacos, isso se deve especialmente à tradição popular no uso de plantas medicinais (SÁ FILHO et al., 2021). Dentre as plantas com importância medicinal destacamos as pertencentes ao gênero *Myrciaria* (Myrtaceae) que possui ampla distribuição em áreas tropicais, principalmente nas Américas. Este gênero apresenta diversos efeitos farmacológicos envolvendo atividades antioxidantes, anticancerígenas, antibacterianas e antifúngicas (LIZCANO, 2010).

Myrciaria floribunda (H. West ex Willd.) O. Berg é uma planta nativa da América do Sul e Central, que se distribui em diferentes biomas brasileiros como Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. Seus frutos, conhecidos no Brasil como Cambuí ou camboim, são comestíveis e muitas vezes consumidos na hora, em sucos ou bebidas alcoólicas. Alguns trabalhos demonstraram as propriedades farmacológicas de diferentes partes desta planta, como os efeitos antioxidantes, antimicrobianos e anticâncer (SANTOS et al., 2017; SANTOS et al., 2020).

Diante disso, objetivou-se avaliar a segurança de uso de um óleo essencial obtido das folhas *Myrciaria floribunda* através do testes de toxicidade aguda, bem como avaliar o potencial farmacológico no tratamento da dor e inflamação aguda.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Caracterizar quimicamente e avaliar o potencial biotecnológico do óleo essencial extraído das folhas de *Myrciaria floribunda*.

2.2. ESPECÍFICOS

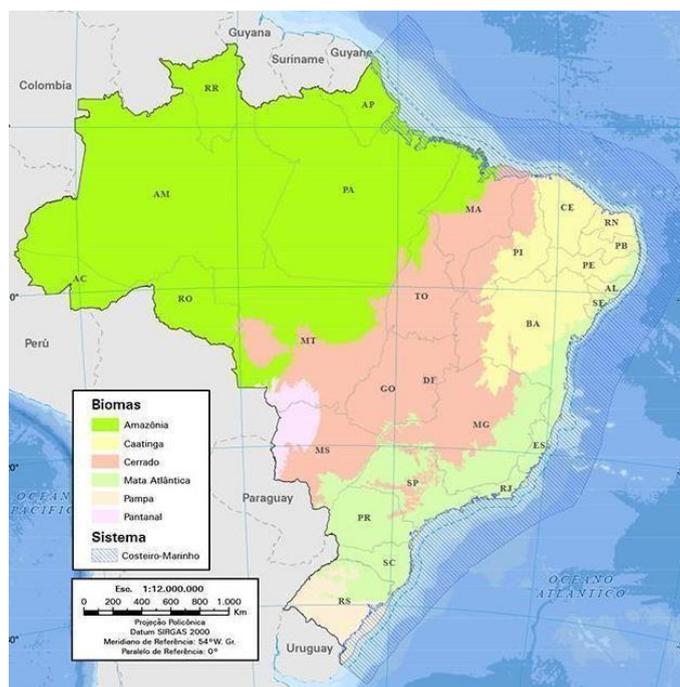
- Caracterizar quimicamente o óleo essencial das folhas de *Myrciaria floribunda* por Cromatografia Gasosa associada ao Espectrometria de massa (GC-MS).
- Avaliar a toxicidade aguda em camundongos Swiss albino utilizando parâmetros comportamentais, hematológicos, bioquímicos e histopatológicos.
- Avaliar o efeito antinociceptivo do óleo essencial e possível mecanismo de ação.
- Avaliar a atividade anti-inflamatória através de modelos experimentais de inflamação aguda.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOMÍNIO MORFOCLIMÁTICO E FITOGEOGRÁFICO DA CAATINGA

A Caatinga é uma zona biogeográfica extremamente importante, situada no semiárido brasileiro, com uma área abrangente de aproximadamente 850 mil quilômetros quadrados (LESSA et al., 2019). Ela representa cerca de 70% do território nordestino e 11% do território nacional, estendendo-se principalmente pelos estados do Nordeste do Brasil, abrangendo partes de Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe. Além disso, há também uma pequena distribuição no Sudeste do país, na região norte do estado de Minas Gerais (Figura 1). A Caatinga é uma região caracterizada por condições climáticas áridas e semiáridas, com uma rica diversidade de flora e fauna adaptadas a essas condições. Ela desempenha um papel crucial na manutenção da biodiversidade e no equilíbrio ecológico, sendo considerada um patrimônio natural do Brasil (QUEIROZ et al., 2006; SILVA; TABARELLI; LEAL, 2018).

Figura 1: Biomas brasileiros



Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2021).

O termo "caatinga" tem origem no tupi-guarani, uma família de línguas indígenas faladas por povos nativos do Brasil. A palavra "caatinga" é derivada da

junção dos termos "caa" (mata) e "tinga" (branca), que juntos significam "mata branca" ou "floresta branca". Esse nome é uma referência à vegetação característica da região, que é composta principalmente por árvores espinhosas de pequeno porte e arbustos, adaptados às condições áridas e semiáridas do sertão nordestino (LESSA et al., 2019).

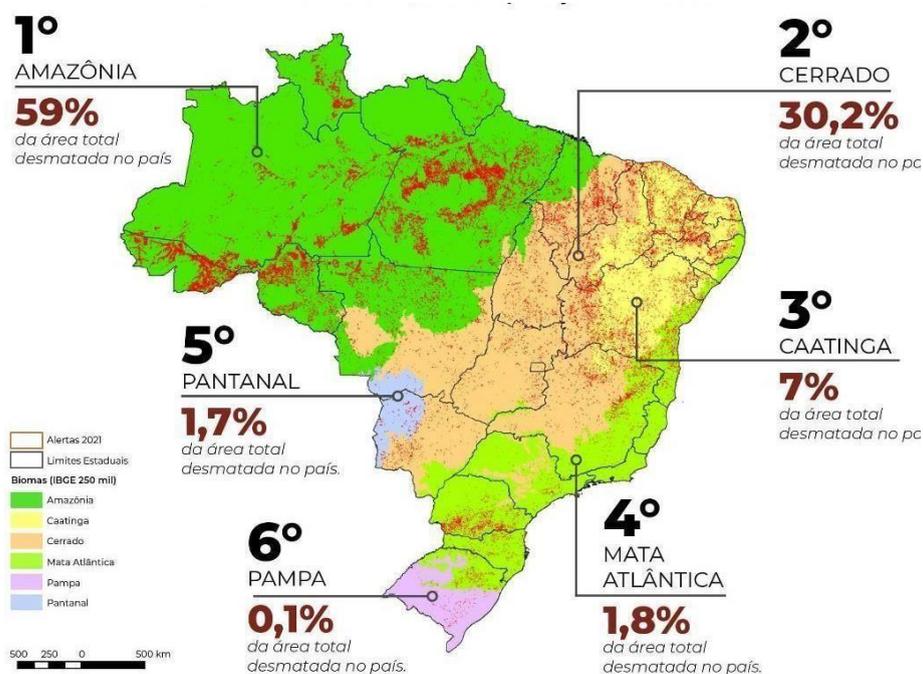
A vegetação característica da caatinga é resultado das condições adversas da região, marcadas por déficit hídrico e baixa precipitação pluviométrica, que variam de 200 a 800 milímetros anuais. Além disso, as chuvas são extremamente irregulares entre os meses de janeiro e maio. A região também se destaca pela alta incidência de luz solar, com uma média de 2.800 horas por ano, e temperaturas elevadas, geralmente variando entre 25°C e 30°C. Essas condições climáticas submetem a região a períodos prolongados de seca, com a temperatura do solo podendo atingir até 60°C (SILVA; LEAL; TABARELLI, 2018).

De acordo com os dados disponíveis, estima-se que a população total na área da Caatinga seja de aproximadamente 27 milhões de pessoas (MMA, 2012). No entanto, é importante ressaltar que esses números podem variar ao longo do tempo devido a fatores como migração, crescimento populacional e mudanças nas políticas de desenvolvimento regional. Ao longo da ocupação desse território ocorreram modificações que ocasionaram em extensas degradações do solo (Figura 2) e que levaram ao desequilíbrio ecológico, influenciando nos recursos naturais e perda da biodiversidade (CHOUBIN et al., 2017; VIEIRA et al., 2021).

A Caatinga apresenta um potencial significativo que, se explorado de forma sustentável, pode garantir o desenvolvimento econômico e social dessa região, ao mesmo tempo em que promove a conservação desse importante ecossistema e das espécies que nele habitam. A bioprospecção é uma área de grande interesse, pois a Caatinga abriga uma diversidade única de flora e fauna, com espécies adaptadas às condições áridas e únicas desse bioma. Através da bioprospecção, é possível buscar e utilizar os recursos naturais da Caatinga de maneira responsável e ética, visando o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, cosméticos, alimentícios e outros, que podem beneficiar tanto as comunidades locais quanto o mercado em geral. Essa abordagem sustentável pode impulsionar a economia regional, criar empregos e oportunidades de negócios, ao mesmo tempo em que preserva a rica biodiversidade da Caatinga (TABARELLI; LEAL, 2018).

No entanto, é importante que qualquer exploração dos recursos da Caatinga seja realizada de forma cuidadosa, respeitando os princípios da sustentabilidade e levando em consideração os impactos ambientais e sociais. É fundamental envolver as comunidades locais, os cientistas e os órgãos governamentais para garantir que a bioprospecção seja conduzida de maneira ética e responsável, visando o equilíbrio entre o desenvolvimento socioeconômico e a conservação do patrimônio natural da região (RAMALHO, 2013; TABARELLI; LEAL, 2018).

Figura 2: Degradação da Caatinga



Fonte: RAD 2021 - Relatório Anual Do Desmatamento No Brasil

Na Caatinga é possível encontrar espécies de flora altamente adaptadas às condições adversas dessa região. Devido ao clima semiárido, com longos períodos de seca e temperaturas elevadas, as plantas da Caatinga desenvolveram estratégias de sobrevivência que lhes permitem lidar com essas condições extremas. Algumas das adaptações encontradas na flora da Caatinga incluem características como raízes profundas que buscam água em camadas mais baixas do solo, folhas pequenas e coriáceas para reduzir a perda de água por transpiração, espinhos e ceras que ajudam a minimizar a perda de água e troncos e caules que acumulam água para períodos de seca prolongada (JUVIK et al., 2017; CERAVOLO et al., 2018).

Essas adaptações permitem que as plantas da Caatinga sobrevivam em um ambiente com recursos hídricos limitados e condições climáticas adversas. Além disso, muitas dessas espécies desempenham um papel importante na manutenção do ecossistema, fornecendo abrigo e alimento para a fauna local. A valorização e conservação dessa flora adaptada são fundamentais para preservar a biodiversidade e os serviços ecossistêmicos da Caatinga, além de explorar seu potencial econômico de forma sustentável, como mencionado anteriormente na bioprospecção (LEAL; TABARELLI, 2018; SANTOS et al., 2018).

3.2 METABOLISMO SECUNDÁRIO, PLANTAS MEDICINAIS E ETNOBOTÂNICA

O metabolismo secundário é uma série de vias metabólicas que ocorrem nas plantas (e em outros organismos) e levam à produção de compostos químicos não essenciais para o crescimento e desenvolvimento básico, mas que desempenham funções específicas, como defesa contra predadores, proteção contra estresses ambientais, interações com outros organismos e atração de polinizadores (SHIH; MORGAN, 2020).

Os compostos produzidos pelo metabolismo secundário são chamados de substâncias bioativas, pois têm a capacidade de interagir com os sistemas biológicos, incluindo células e organismos. Essas substâncias podem ter uma ampla variedade de funções e atividades biológicas, e muitas delas têm aplicação em diferentes áreas, como medicina, agricultura, indústria de alimentos e cosméticos (BANERJEE; ROYCHOUDHURY, 2017; BORGES et al., 2017).

Algumas classes comuns de substâncias bioativas produzidas pelo metabolismo secundário das plantas incluem: Alcalóides que são compostos nitrogenados que podem ter propriedades farmacológicas, como analgésicas, antipiréticas, antibacterianas e antifúngicas. Exemplos de alcalóides são a morfina, a cafeína e a quinina. Já os flavonoides são compostos que possuem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Também são responsáveis pelas cores vibrantes de muitas flores e frutas. Exemplos de flavonoides incluem as antocianinas, encontradas em frutas vermelhas e roxas, e o quercetina, encontrado em muitos vegetais (HUSSEIN; EL-ANSSARY, 2019; SHIH; MORGAN, 2020).

Os terpenoides são uma classe diversa de compostos que inclui os óleos essenciais, responsáveis pelos aromas característicos de muitas plantas. Além disso, muitos terpenoides têm propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e

antitumorais. Exemplos de terpenoides são o mentol, encontrado na menta, e o limoneno, encontrado em cítricos. Os taninos são compostos que conferem adstringência a certas plantas e têm propriedades antioxidantes. Também podem formar complexos com proteínas e inibir a ação de enzimas digestivas de herbívoros. Os taninos são encontrados em plantas como o carvalho e a uva (HUSSEIN; EL-ANSSARY, 2019; SHIH; MORGAN, 2020).

Essas são apenas algumas das muitas classes de substâncias bioativas produzidas pelo metabolismo secundário das plantas. Cada planta possui um perfil único de compostos bioativos, e a diversidade química presente nesses compostos é vasta. A pesquisa contínua sobre essas substâncias e suas atividades biológicas têm sido fundamental para o desenvolvimento de novos medicamentos, produtos naturais e aplicações industriais (SILVA PEREIRA; COELHO-FERREIRA, 2017).

As plantas medicinais contêm compostos bioativos que têm propriedades farmacológicas e terapêuticas, e muitos medicamentos modernos têm suas origens nas substâncias encontradas nessas plantas. Essas plantas têm sido utilizadas há milhares de anos em diferentes culturas ao redor do mundo para tratar uma variedade de doenças e condições. Através do conhecimento tradicional e da observação empírica, as propriedades medicinais das plantas foram descobertas e transmitidas de geração em geração. Atualmente, a ciência moderna tem investigado e validado muitas dessas práticas medicinais, identificando os compostos bioativos responsáveis pelas propriedades terapêuticas das plantas, para isso são aplicados os estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos (SILVA et al., 2017; VON WETTBERG; DAVIS; SMÝKAL, 2020; MOURA et al., 2021).

Os estudos etnobotânicos das plantas da Caatinga são de extrema importância para compreender o uso tradicional e potencial das espécies vegetais por comunidades locais e povos tradicionais que habitam a região. Esses estudos buscam documentar o conhecimento ancestral sobre as plantas, suas propriedades medicinais, usos na alimentação, na construção, na produção de artesanato e em outras práticas culturais (SALEHI et al., 2019; CHEN et al., 2020; SILVA, 2020).

Ao investigar o conhecimento tradicional associado às plantas da Caatinga, os estudos etnobotânicos podem identificar espécies com potencial terapêutico para o desenvolvimento de novos medicamentos, bem como promover a valorização da cultura e dos saberes das comunidades locais. Além disso, essas pesquisas contribuem para a conservação da biodiversidade, pois fornecem informações sobre

as espécies utilizadas e ajudam a identificar aquelas que estão sob ameaça devido à exploração descontrolada ou degradação ambiental (SOUSA; OLIVEIRA; CALOU, 2018).

Os estudos etnobotânicos da Caatinga também podem servir como base para o desenvolvimento de programas de manejo sustentável, que promovam a conservação das espécies e a geração de renda para as comunidades locais. Por meio da valorização dos produtos derivados das plantas, como extratos, óleos essenciais, alimentos e artesanato, é possível promover o uso sustentável dos recursos da região, conciliando conservação ambiental e desenvolvimento socioeconômico (SOUSA; OLIVEIRA; CALOU, 2018).

Esses estudos são conduzidos por pesquisadores, etnobotânicos, antropólogos, biólogos e outras pessoas interessadas no conhecimento tradicional e no potencial da biodiversidade da Caatinga. O diálogo e a colaboração com as comunidades locais são fundamentais para a realização dessas pesquisas, garantindo o respeito aos saberes tradicionais e a participação ativa das pessoas que possuem esse conhecimento ancestral (JUVIK et al., 2017; CERAVOLO et al., 2018).

3.3 FAMÍLIA MYRTACEAE

A família Myrtaceae é uma família botânica extremamente importante, que inclui muitas espécies de plantas de interesse econômico, ecológico e medicinal. É uma das maiores famílias de plantas com flor, compreendendo cerca de 6.000 a 7.500 espécies distribuídas em várias regiões do mundo, especialmente nas regiões tropicais e subtropicais (GOVAERTS, 2008; CHRISTENHUSZ; BYNG, 2016).

Características da família Myrtaceae: Folhas: As plantas da família Myrtaceae geralmente possuem folhas opostas, simples e com glândulas translúcidas em forma de pontos nas margens. Algumas espécies apresentam folhas aromáticas. Flores: As flores são frequentemente vistosas e possuem uma simetria radial. Elas são compostas por numerosos estames e um único pistilo. As pétalas e sépalas são muitas vezes semelhantes, formando uma corola distintiva. Frutos: Os frutos podem variar em forma e tamanho, sendo comuns os frutos do tipo baga, cápsula ou drupa (JIE; CRAVEN, 2006; WILSON et al., 2011).

A família Myrtaceae tem uma ampla distribuição geográfica, estando presente em muitas regiões do mundo. Embora seja mais comum em áreas tropicais e subtropicais, a família também pode ser encontrada em regiões temperadas e até

mesmo em algumas áreas de clima mais frio. A Austrália é considerada um dos principais centros de diversidade da família Myrtaceae. O gênero *Eucalyptus* é especialmente proeminente na Austrália, onde ocorrem mais de 800 espécies desse gênero. O eucalipto é amplamente distribuído em todo o país, desde as florestas úmidas tropicais até as regiões áridas. Além da Austrália, a família Myrtaceae está presente em outras ilhas do Oceano Pacífico, como Nova Zelândia, Havaí e Ilhas Fiji. Em muitas dessas ilhas, as espécies de Myrtaceae desempenham um papel importante nos ecossistemas locais e na cultura indígena (TULER et al., 2020)].

A família Myrtaceae também é bem representada na América do Sul, especialmente em países como Brasil, Argentina e Chile. O Brasil abriga uma grande diversidade de espécies de Myrtaceae, com gêneros como *Eugenia*, *Myrcia* e *Psidium* sendo comuns na flora brasileira. A pitanga (*Eugenia uniflora*) é um exemplo conhecido de espécie sul-americana pertencente à família (PROENÇA et al., 2020).

A região do Sudeste Asiático, incluindo países como Indonésia, Malásia, Filipinas e Papua-Nova Guiné, também apresenta uma rica diversidade de Myrtaceae. Espécies do gênero *Syzygium* são bastante comuns nessa região e incluem a popular fruta chamada de jambo (TULER et al., 2020).

É importante ressaltar que a família Myrtaceae também está presente em outras partes do mundo, como África, Índia e Madagascar, embora em menor diversidade quando comparada aos locais mencionados anteriormente. A ampla distribuição geográfica da família reflete sua adaptabilidade a diferentes climas e condições ambientais, tornando-a uma família botânica de grande importância ecológica e econômica em várias regiões (OLIVEIRA BERNARDES et al., 2020).

Importância da família Myrtaceae, muitas espécies de Myrtaceae são cultivadas por suas frutas comestíveis, como a goiaba (*Psidium guajava*), a pitanga (*Eugenia uniflora*) e o jambo (*Syzygium malaccense*) (BLANCO; THIAGARAJAN et al., 2017; BATIHA et al., 2020). Além disso, várias espécies são cultivadas por suas madeiras de qualidade, como o eucalipto (gênero *Eucalyptus*), amplamente utilizado na indústria madeireira (BONDANCIA et al., 2017; HAKAMADA et al., 2017; SILVA IGNÁCIO et al., 2019). Algumas espécies de Myrtaceae possuem propriedades medicinais e são utilizadas na medicina tradicional. Por exemplo, o óleo essencial de eucalipto é usado como descongestionante nasal e expectorante, enquanto o óleo de cravo (*Syzygium aromaticum*) possui propriedades analgésicas e antimicrobianas

(DONADO-PESTANA et al., 2018; SERAGLIO et al., 2018; PAULO FARIAS et al., 2020).

A família Myrtaceae desempenha um papel fundamental na ecologia de muitas regiões, especialmente em florestas tropicais e subtropicais. Muitas espécies são importantes na regeneração florestal e fornecem alimento e habitat para uma variedade de animais, incluindo aves e insetos. Além disso, alguns membros da família Myrtaceae são cultivados como plantas ornamentais devido às suas flores vistosas e folhagem atrativa. Exemplos incluem as espécies de *Melaleuca*, *Callistemon* e *Leptospermum* (SHENKIN et al., 2019; OLIVEIRA BERNARDES et al., 2020).

3.4 GÊNERO *Myrciaria* O. Berg

O gênero *Myrciaria* é um grupo de plantas da família Myrtaceae, que inclui várias espécies nativas da América do Sul. Essas plantas são conhecidas popularmente como cambuí, cambucás, jaboticabas, guaviravas, entre outros nomes regionais. O gênero *Myrciaria* é composto por aproximadamente 50 espécies reconhecidas, com distribuição principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do continente americano (SOBRAL et al., 2015).

Figura 3: Distribuição geográfica do gênero *Myrciaria*.



Verde: Espécies nativas; Roxo: Espécies introduzidas.

Fonte: Plantas do mundo (2023).

Características das espécies do gênero *Myrciaria*, as plantas possuem folhas opostas, simples e geralmente de coloração verde escura. As folhas podem variar em forma e tamanho entre as diferentes espécies. As flores das espécies são pequenas e brancas, geralmente agrupadas em inflorescências axilares ou terminais (SILVA et al., 2019). Já os frutos são uma das características mais distintivas do gênero. Eles são geralmente globosos ou ovais, de tamanho variável, e podem ter cores que vão do verde ao roxo escuro ou preto quando maduros. Os frutos são suculentos e contêm polpa doce e saborosa (RUFINO, 2008).

Algumas espécies notáveis do gênero *Myrciaria* incluem: *Myrciaria cauliflora* que é conhecida popularmente como jaboticaba, essa espécie é uma das mais conhecidas e cultivadas do gênero. Ela é nativa do Brasil e possui uma característica interessante: seus frutos surgem diretamente no tronco e nos galhos principais da árvore (SILVEIRA et al., 2006). Já *Myrciaria jaboticaba*, também chamada de jaboticabeira, é nativa do Brasil e produz frutos semelhantes aos da jaboticaba (ABRAÃO et al., 2022). *Myrciaria vexator*, conhecida como cambucá, é uma espécie nativa do Brasil. Seus frutos são de tamanho médio, globosos e de cor verde quando imaturos, adquirindo uma tonalidade amarela a alaranjada quando maduros. Possui sabor ácido e é frequentemente consumida in natura ou utilizada para a produção de sucos e doces (SANTOS et al., 2019).

As espécies do gênero *Myrciaria* são valorizadas por seus frutos saborosos e por seu potencial econômico. Algumas delas são cultivadas comercialmente em áreas de cultivo específicas, enquanto outras são apreciadas como árvores frutíferas em jardins e pomares domésticos. Além disso, o gênero *Myrciaria* também é objeto de estudos científicos para a compreensão de sua diversidade genética, propagação e potencialidades agrônomicas (VIEIRA et al., 2010; FREITAS et al., 2019; BILLACRÊS et al., 2020).

3.5 *Myrciaria floribunda* (H. West Ex Willd.) O. Berg

A *Myrciaria floribunda*, anteriormente, era conhecida como *Eugenia uniflora* var. *floribunda*, mas foi reclassificada como *Myrciaria floribunda*. A planta é comumente conhecida como jaboticaba, camboim jaboticabinha”, “murta”, “duque”, “goiabarana” e “araçazeiro é uma planta nativa do Brasil, encontra-se distribuída em todas as regiões e nos biomas Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. Ela

pertence à família das Myrtaceae e é muito apreciada pela beleza de suas flores e pelos frutos deliciosos que produz (AZEVEDO et al., 2019; SANTOS et al., 2020). O camboim é uma planta adaptada a solos pobres e bem drenados, é resistente à seca e pode suportar longos períodos sem chuva. Além disso, é uma planta de crescimento lento, mas de longa vida útil. (SOBRAL et al., 2015).

Figura 4: Distribuição geográfica de *Myrciaria floribunda* (H. West Ex Willd.) O. Berg.



Fonte: Plantas do mundo (2023).

O camboim é uma árvore de porte médio, que pode atingir alturas de até 8 metros, possui um tronco reto e ramificado, com uma casca fina e lisa, de coloração acinzentada. Suas folhas são simples, opostas, lanceoladas e apresentam uma coloração verde-escura brilhante. (SOBRAL et al., 2015). O aspecto mais marcante da *M. floribunda* são suas flores que são pequenas, brancas e perfumadas. Após a polinização, a *M. floribunda* produz pequenos frutos arredondados, vermelho-escuro a roxo quando maduros, globosos, semelhantes às jaboticabas comuns (GARCIA et al., 2021a).

Os frutos de *M. floribunda* são considerados uma fonte de nutrientes pois são ricos em antioxidantes, como os polifenóis, que ajudam a combater os danos causados pelos radicais livres no organismo (OLIVEIRA et al., 2018). Além disso, são

uma boa fonte de vitamina C, fibras, potássio e cálcio. (GARCIA et al., 2021b). Podendo ser consumidos diretamente da árvore ou usados em diversas preparações culinárias, como sucos, geleias, doces, sorvetes e licores. (TEIXEIRA et al., 2019)

M. floribunda também é cultivada como planta ornamental devido à sua folhagem, flores e frutos atraentes. Pode ser cultivada em jardins, parques e como planta em vasos. Na medicina tradicional, várias partes da planta, incluindo as folhas e cascas, são usadas por suas potenciais propriedades medicinais. Acredita-se que tenham efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antimicrobianos (SANTOS et al., 2020).

3.6 PROCESSO INFLAMATÓRIO

O processo inflamatório é uma resposta do sistema imunológico do corpo a lesões, infecções ou estímulos danosos. É uma parte essencial do sistema de defesa do organismo, ajudando a proteger os tecidos afetados e iniciar o processo de cicatrização. Quando ocorre uma lesão ou infecção, as células do sistema imunológico são ativadas e liberam substâncias químicas conhecidas como mediadores inflamatórios. Esses mediadores desencadeiam uma série de eventos que caracterizam o processo inflamatório. A inflamação é caracterizada por uma série de sinais e sintomas que podem variar em intensidade, dependendo da causa e da extensão da resposta inflamatória. Esses sinais e sintomas são a manifestação física do processo inflamatório em curso (MUÑOZ et al., 2017; STEWART; NICHOL, 2018; CHEN et al., 2018; SERRA et al., 2019).

A área inflamada pode ficar mais quente do que o normal devido à vasodilatação, que aumenta o fluxo sanguíneo na região. Esse aumento do fluxo sanguíneo pode resultar em uma sensação de calor local (Rubor). A vasodilatação dos vasos sanguíneos próximos à área inflamada pode causar vermelhidão ou um aspecto avermelhado na pele (Eritema). O aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos permite que o líquido e as células do sistema imunológico extravasem para os tecidos circundantes, levando ao inchaço na área afetada (Edema). A inflamação pode causar dor, que pode variar em intensidade e localização. A dor pode ser aguda ou persistente, dependendo da causa e da resposta inflamatória. Em algumas situações, a inflamação pode levar à perda temporária ou parcial da função do órgão ou tecido afetado (CHEN et al., 2018; STEWART; NICHOL, 2018; SERRA et al., 2019).

Os mecanismos celulares e os mediadores inflamatórios são componentes essenciais do processo inflamatório. Eles desempenham papéis-chave na regulação e coordenação da resposta inflamatória do organismo. Esses mecanismos celulares e mediadores inflamatórios atuam em conjunto para coordenar a resposta inflamatória, desde a detecção inicial do estímulo até a resolução da inflamação e a cicatrização do tecido. O equilíbrio adequado entre a resposta inflamatória e a resolução é fundamental para a manutenção da homeostase do organismo. Distúrbios nesses mecanismos podem levar a condições inflamatórias crônicas ou exacerbadas, com impacto significativo na saúde e no bem-estar (RANG et al., 2016; SERRA et al., 2019).

Em relação às células e o processo inflamatório: Neutrófilos são as primeiras células do sistema imunológico a chegarem ao local da inflamação. Eles são atraídos pelos mediadores químicos liberados e são responsáveis pela fagocitose de microrganismos invasores e detritos celulares. Já os macrófagos são células fagocitárias especializadas que também desempenham um papel importante na inflamação. Além da fagocitose, os macrófagos secretam citocinas e quimiocinas, que recrutam outras células imunes e regulam a resposta inflamatória. Existem diferentes tipos de linfócitos envolvidos na inflamação, como os linfócitos T e B. Os linfócitos T auxiliam na regulação da resposta imune, enquanto os linfócitos B produzem anticorpos que ajudam na neutralização de microrganismos e toxinas. As células dendríticas são células especializadas na apresentação de antígenos aos linfócitos, desempenhando um papel fundamental na ativação da resposta imunológica adaptativa (RANG et al., 2016).

Já os mediadores inflamatórios são: Histamina que é liberada por mastócitos e basófilos em resposta à lesão ou infecção. A histamina causa vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, o que resulta em vermelhidão, inchaço e calor. Já as Prostaglandinas são substâncias liberadas pelas células inflamatórias, como os macrófagos, que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e sensibilização das terminações nervosas para a dor. As citocinas são proteínas liberadas por células do sistema imunológico, como macrófagos e linfócitos, e atuam na regulação da resposta inflamatória. Exemplos de citocinas inflamatórias incluem o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1). Já as quimiocinas são proteínas que desempenham um papel na atração e recrutamento de células imunes para o local da inflamação. Elas ajudam na migração de neutrófilos e monócitos, por

exemplo. E os fatores de crescimento são moléculas que estimulam a proliferação e diferenciação celular, desempenhando um papel na reparação e cicatrização de tecidos danificados (RANG et al., 2016; SUGIMOTO et al., 2019).

Existem diferentes tipos de inflamação, que podem ser classificados com base em vários critérios, como a duração da resposta inflamatória, a causa subjacente e os tipos de células envolvidas. A inflamação aguda é uma resposta rápida e de curta duração a uma lesão, infecção ou irritação. Ela é caracterizada pelos sinais clássicos da inflamação, como calor, vermelhidão, inchaço e dor. A inflamação aguda é uma resposta protetora do organismo e desempenha um papel importante na remoção de agentes infecciosos e na cicatrização de feridas. Já a inflamação crônica é uma resposta inflamatória de longa duração, que pode persistir por semanas, meses ou até mesmo anos. Ela pode resultar de uma resposta inadequada do sistema imunológico a uma lesão persistente, infecção crônica, doença autoimune ou exposição prolongada a substâncias irritantes. A inflamação crônica é caracterizada pela infiltração de células inflamatórias, tecido de granulação e formação de fibrose. Exemplos de condições associadas à inflamação crônica incluem artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e doenças cardiovasculares (HAMIDZADEH et al., 2017; SOEHNLEIN et al., 2017; PAHWA et al., 2018; CASTANHEIRA; KUBES, 2019).

O tratamento da inflamação pode variar dependendo da causa, da gravidade e do tipo de inflamação. O objetivo principal é reduzir os sinais e sintomas da inflamação, promover a cura e prevenir complicações. Os Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides AINEs, como o ibuprofeno e o naproxeno, são frequentemente utilizados para aliviar a dor, reduzir a inflamação e baixar a febre. Eles funcionam inibindo a produção de substâncias químicas inflamatórias, como as prostaglandinas. Já os corticosteroides são medicamentos potentes que podem ser administrados por via oral, tópica ou por injeção, dependendo da localização e gravidade da inflamação. Eles têm propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, reduzindo a resposta inflamatória do organismo (BJARNASON et al., 2018; BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Além destes, em certas condições inflamatórias, como doenças autoimunes, podem ser prescritos medicamentos imunossupressores para reduzir a atividade do sistema imunológico e diminuir a resposta inflamatória. Em casos de inflamação decorrente de infecções, lesões ou condições subjacentes, o tratamento adequado deve ser direcionado à causa específica. Isso pode envolver o uso de antibióticos

para tratar infecções bacterianas, procedimentos cirúrgicos para remover tecidos danificados ou tratamentos específicos para doenças autoimunes ou crônicas (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

É importante ressaltar que o tratamento da inflamação deve ser personalizado de acordo com a condição específica e deve ser supervisionado por um profissional de saúde qualificado. O uso de medicamentos e outras abordagens terapêuticas deve ser feito sob orientação médica para garantir a segurança e a eficácia do tratamento (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020). Além das abordagens tradicionais mencionadas anteriormente, existem algumas novas abordagens terapêuticas sendo exploradas para o tratamento da inflamação. Essas abordagens envolvem o uso de terapias alternativas e complementares, bem como o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias baseados em avanços científicos (BJARNASON et al., 2018). Algumas dessas abordagens incluem:

Terapias baseadas em células-tronco: As células-tronco têm o potencial de modular a resposta inflamatória e promover a regeneração dos tecidos danificados. Pesquisas estão sendo realizadas para explorar o uso de células-tronco na redução da inflamação e na promoção da cicatrização de tecidos (SARSENOVA et al., 2021; ZIPSER et al., 2022).

Terapias baseadas em peptídeos: Alguns peptídeos têm propriedades anti-inflamatórias e podem ser usados como medicamentos para tratar a inflamação. Esses peptídeos podem modular a resposta imunológica, reduzir a produção de mediadores inflamatórios e promover a regeneração tecidual (FELLNER, TERRYAH, TARRAN, 2016; GUAN et al., 2022).

Modulação da microbiota intestinal: Estudos recentes têm sugerido que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na regulação da resposta inflamatória. Modificar a composição da microbiota por meio de probióticos, prebióticos ou transplante de fezes pode ter efeitos positivos na redução da inflamação (CAI, SUN, GONZALEZ, 2022).

Fitoterapia: O uso de plantas medicinais tem sido uma prática antiga no tratamento da inflamação. Muitas plantas contêm compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias, como flavonoides, terpenoides e polifenóis. Essas plantas podem ser utilizadas na forma de chás, extratos, óleos essenciais ou suplementos (YATOO et al., 2018).

É importante ressaltar que, embora essas plantas demonstrem atividade anti-inflamatória, o uso delas no tratamento da inflamação deve ser feito com cautela. A dosagem correta, a forma de preparo e a duração do tratamento devem ser determinadas de acordo com as necessidades individuais. Além disso, é importante considerar possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais. Diante disso, se faz importante o estudo toxicológico dessas plantas para determinar a eficácia (AL-SNAFI et al., 2018; YATOO et al., 2018).

3.7 ESTUDOS DE TOXICIDADE

A toxicidade objetiva avaliar os efeitos nocivos causados por uma determinada substância dentro do organismo, sendo relacionada com sua concentração e tempo de permanência e/ou exposição. Por meio de ensaios toxicológicos, ela avalia as modificações que ocorre no organismo quando expostos, em condições propícias, a uma dada substância, devendo os testes de toxicidade ser realizados de forma padronizada e em condições replicáveis (TONKENS et al., 2005; HARTUNG et al., 2020).

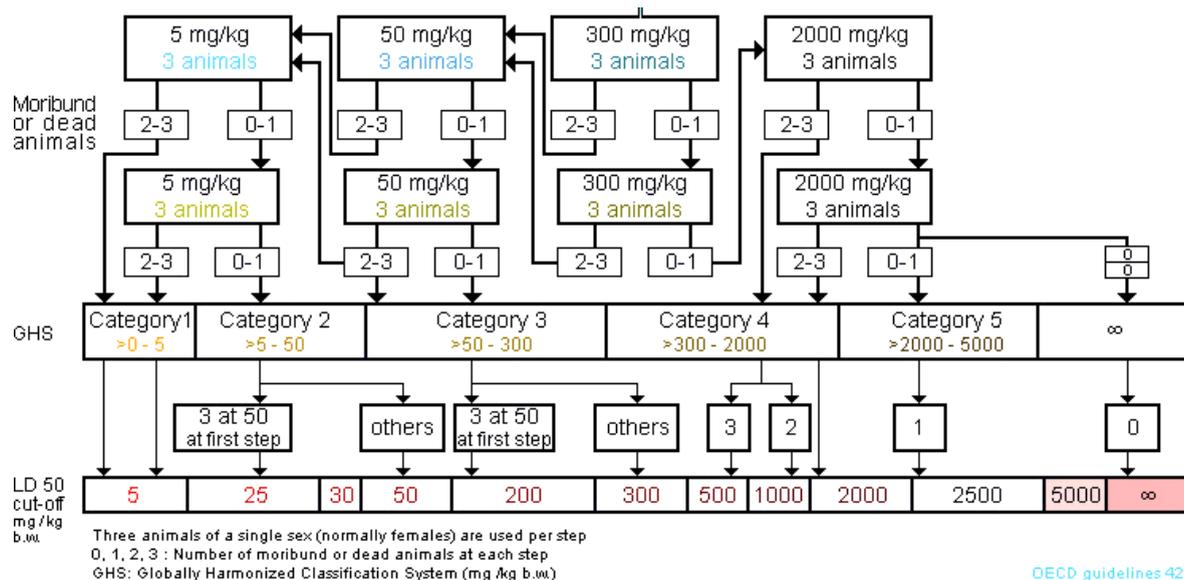
Estudos de toxicidade com plantas medicinais são importantes para avaliar a segurança do uso dessas plantas e identificar possíveis efeitos adversos ou toxicidade associados a elas. Esses estudos visam garantir que as plantas medicinais sejam utilizadas de forma segura e eficaz na prática clínica. Existem diferentes tipos de estudos de toxicidade que podem ser realizados, incluindo estudos pré-clínicos em animais e estudos clínicos em humanos (UGWAH-OGUEJIOFOR et al., 2019; DEYNO et al., 2020).

Estudos de toxicidade aguda avaliam os efeitos de curto prazo do uso de plantas medicinais. Eles envolvem a administração de doses únicas ou repetidas da planta em animais para avaliar os efeitos agudos e determinar a dose letal (DL50), que é a dose em que metade dos animais testados morrem. Esses estudos ajudam a estabelecer uma margem de segurança para o uso da planta em humanos (OECD, 2001).

Durante o teste de toxicidade aguda, são observadas mudanças no consumo de água, na ingestão de ração e na massa corporal dos animais. Ao final do experimento, os principais órgãos são removidos para uma avaliação macroscópica e histopatológica, a fim de identificar os órgãos que podem ser afetados por efeitos indesejados. Isso também fornece informações suficientes para classificar a

substância em estudo e determinar as doses adequadas para estudos de longo prazo (UGWAH-OGUEJIOFOR et al., 2019). O protocolo estabelecido pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), apresentado na Figura 6, fornece diretrizes para a avaliação da toxicidade aguda.

Figura 5: Avaliação de toxicidade aguda de acordo com o guia da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 423).



Fonte: OECD (2001).

Estudos de toxicidade subcrônica e crônica investigam os efeitos do uso prolongado da planta. Eles envolvem a administração da planta a animais durante um período de tempo mais longo para avaliar os efeitos em órgãos, sistemas e parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos. Esses estudos são importantes para identificar potenciais efeitos tóxicos cumulativos e avaliar a segurança a longo prazo (OECD, 2008; XU et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2019).

Estudos de genotoxicidade avaliam o potencial das plantas medicinais de causar danos ao DNA. Eles envolvem testes *in vitro* e *in vivo* para detectar mutações genéticas, danos cromossômicos e quebras de DNA induzidos pela planta. Esses estudos são relevantes para avaliar o risco de efeitos carcinogênicos ou mutagênicos associados ao uso da planta (SANTOS SOUZA et al., 2021; HACKE et al., 2021).

Estudos de toxicidade reprodutiva investigam os efeitos das plantas medicinais na reprodução, incluindo fertilidade, desenvolvimento embrionário e toxicidade fetal.

Eles são realizados em animais e ajudam a avaliar os riscos associados ao uso da planta durante a gravidez e a lactação (CLEFF et al., 2008).

Além desses estudos, também são realizados estudos clínicos em humanos para avaliar a segurança e a eficácia das plantas medicinais. Esses estudos envolvem a administração controlada da planta a voluntários humanos para monitorar os efeitos colaterais, interações medicamentosas e outros aspectos relevantes (OLIVEIRA et al., 2019).

É importante ressaltar que os estudos de toxicidade são necessários para garantir a segurança do uso das plantas medicinais, mas eles não devem ser considerados isoladamente. É fundamental ter uma abordagem integrada, considerando também a tradição de uso, a qualidade dos extratos ou produtos derivados das plantas e as práticas de preparação e uso adequadas (NDHLALA et al., 2013; TARIQ et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2019; COSTA et al., 2020).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dessa dissertação estão apresentados na forma de artigo.

4.1 ARTIGO 1

Essential oil from leaves of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg has antinociceptive and anti-inflammatory potential without oral toxicity in Swiss mice

Priscilla Glazielly dos Santos de Moraes^a, Izabelly Bianca da Silva Santos^a; Valquíria Bruna Guimarães Silva^a, Júlio César Ribeiro de Oliveira Farias de Aguiar^b, Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro^b, Alisson Macário de Oliveira^a, Maria Tereza dos Santos Correia^a, Wêndeo Kennedy Costa^a and Márcia Vanusa da Silva^a

^a *Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, 50670-901, Brazil.*

^b *Departamento de Química fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, 50670-901, Brazil.*

* Corresponding author: Wêndeo Kennedy Costa

E-mail: wendeocosta@gmail.com

Abstract

Myrciaria floribunda is a plant that is distributed across different Brazilian biomes such as the Amazon, Caatinga, Cerrado, and Atlantic Forest, and it possesses

antioxidant, antimicrobial, and anticancer properties. The antinociceptive and anti-inflammatory properties of the essential oil from *M. floribunda* leaves (MfEO), as well as its safety in use, were examined in this study using mouse models. Gas chromatography-mass spectrometry was employed to describe the oil, and the results revealed that δ -cadinene, bicyclogermacrene, α -cadinol, and epi- α -muurolol predominated in the chemical profile. Animals administered with 2,000 mg/kg of body weight for acute toxicity testing showed no signs of mortality or physiological alterations, as well as no hematological, biochemical, or histological changes. The oil stimulated a decrease in nociception in the chemical and thermal models used to evaluate acute antinociceptive activity. Findings from the use of pain pathway blockers to study the presumed underlying mechanism indicated opioid pathway activity. The anti-edematogenic effect, decreased cell migration, and generation of pro-inflammatory cytokines provided evidence of the anti-inflammatory potential of the essential oil from *M. floribunda*. According to this research, the essential oil from *M. floribunda* can effectively alleviate acute pain and inflammation without causing signs of toxicity.

Keywords: Pain; Inflammation; Myrtaceae; Usage safety.

1. Introduction

Inflammation is a response produced by the body from various stimuli, such as ischemia, trauma, infections, toxic injuries or autoimmune diseases. This response is characterized by some clinical manifestations such as redness, heat, pain and edema, which together cause loss of function (Liu et al., 2020). Cells involved in the inflammatory response release inflammatory mediators, such as chemokines,

prostaglandins and pro-inflammatory cytokines, which act directly on nociceptors, promoting pain (Medzhitov, 2021).

Among the drug classes most used in the treatment of inflammatory disorders are NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) and corticosteroids (Katz, Arant, Loeser, 2021). NSAIDs also have an analgesic effect and, together with opioid analgesics, are the most commonly used drugs to treat pain. However, these classes of drugs have several adverse effects, such as: gastrotoxicity, changes in platelet function, liver failure, leukopenia, kidney changes and hypersensitivity reactions (Baker, Perazella, 2020).

On the other hand, medicinal plants have been used since primitive civilizations for the prevention, relief and cure of diseases. These plants are traditionally used in the practice of folk medicine, as they produce chemical substances that improve and/or treat changes in organs and systems of the human body with few or no adverse effects (Tasneem et al., 2019). Therefore, ethnobotanical and ethnopharmacological studies can enable advances in pharmaceutical science, through the discovery of new drugs, in addition to promoting the preservation of biodiversity (Romano, Lucariello, Capasso, 2021).

Among medicinal plants of economic, cultural and scientific importance, those belonging to the genus *Myrciaria* (Myrtaceae) stand out. The species contained in this genus have several pharmacological effects involving antioxidant (Simas Frauches et al., 2021; Fidelis et al., 2021; Moraes et al., 2022), anti-inflammatory (Fidelis et al., 2020; Marmitt et al., 2022), analgesic (Fidelis et al., 2020; Silva et al., 2021), antiproliferative (Fidelis et al., 2020; Simas Frauches et al., 2021), antibacterial (Pardo-Aldave et al., 2019; Costa et al., 2022a), antiparasitic (Carmo et al., 2020;

Barbosa et al., 2022), insecticide (Garcia et al., 2021), neuroprotective (Carmo et al., 2020; Marmitt et al., 2020) and nutraceuticals (Pereira et al., 2022).

Myrciaria floribunda (H. West ex Willd.) O. Berg (Myrtaceae) is a plant native to South and Central America, which is distributed in different Brazilian biomes such as the Amazon, Caatinga, Cerrado and Atlantic Forest. Its fruits (known in Brazil as Cambuí or camboim) are edible and often consumed "*in natura*", in juices or alcoholic beverages. Studies have demonstrated pharmacological properties of different parts of this plant, such as antioxidant, antimicrobial and anticancer effects (Oliveira et al., 2018a).

However, information on the therapeutic potential and safety of using *Myrciaria floribunda* leaf essential oil is still scarce. Thus, motivated by the variety of properties attributed to the Myrtaceae family, this work aimed to evaluate the acute oral toxicity, as well as its possible effect in relieving inflammation and pain. Additionally, a chemical characterization was performed.

2. Materials and methods

2.1 Plant material and essential oil extraction

Myrciaria floribunda leaves were collected in Exú, Pernambuco, Brazil, in a Caatinga region. The botanical identification was made and a specimen number: 92722 was deposited in the Herbarium of the Instituto Agronômico de Pernambuco. The leaves were subjected to asepsis with distilled water and dried at room temperature (25 °C). Leaves of *M. floribunda* (900g) were subjected to hydrodistillation for 4h in a Clevenger-type apparatus and obtained oil called MfEO (Essential Oil of *Myrciaria floribunda*) which was immediately transferred and stored in an amber glass bottle hermetically closed at -5 ° C until the tests were performed.

2.2 Chemical characterization of MfEO

To determine the chemical composition of *Myrciaria floribunda* essential oil, an aliquot (1 μ L) was injected into the gas chromatography (GC) equipment associated with mass spectrometry (MS) Agilent 5975C GC/MSD, equipped with a fused silica capillary column DB-5 unpolished Agilent J; W (30 m \times 0.25 mm film: thickness: 0.25 μ m) using helium as carrier gas at a flow rate of 1 mL/min. The initial temperature was set at 50°C to a temperature of 230°C (increase of 4°C/min).

Chemical constituents were determined from retention indices and compared with data available in the mass spectral library of the GC-MS system (MassFinder 4, scientific consultancy Dr. Hochmuth, Hamburg, Germany) and Mass Spectral Library NIST08 (ChemSW Inc. Fairfield, CA, USA). The process was performed in triplicate and three independent experiments.

2.3 In vivo experiments

The present study received a favorable opinion from the Ethics Committee on Animal Use of the Federal University of Pernambuco (n^o 0069/2020). All procedures being in accordance with Brazilian legislation for animal experimentation. Swiss mice obtained from the vivarium of the Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA) were used, the animals weighed between 30 and 40g, aged between 8 and 10 weeks. They were kept under standard conditions (12 hour light/dark cycle, 22 \pm 2 °C and 50-55% humidity) with appropriately fed species and with water provided *ad libitum*.

2.4 Acute oral toxicity

Female mice were separated into three groups (n = 5) and received the following treatments: MfEO (2000 mg/kg) or 0.9% NaCl (Control). After administration, visual monitoring was performed during the first 4 hours, where changes in the skin, eyes and mucous membranes, sensitivity to sound and touch, mobility and aggressive behavior were observed. Subsequently, the animals were monitored daily for 14 days, with the consumption of water, feed and weight of the animals being monitored (OECD, 2001). On the 15th day, the animals were euthanized, and blood was collected by cardiac puncture for analysis of hematological and biochemical parameters. Kidneys, liver and spleen were collected for histopathological processing (Oliveira et al, 2019).

2.5 Antinociceptive activity

Male mice were separated into six groups (n = 6) and received the following treatments: MfEO (25, 50 or 100 mg/kg p.o.), saline (0.9% v.o.), morphine (10 mg/kg i.p.) or indomethacin (20 mg/kg i.p.). Saline solution and MfEO were administered 1 hour before the start of the tests, while the standard drugs morphine and indomethacin were administered 30 minutes before.

2.5.1 Acetic acid-induced abdominal writhing test

Abdominal writhing was induced by intraperitoneal injection of acetic acid (0.85% v/v) and the animals were placed individually in polyethylene cages to record the number of complete writhings in the corresponding interval of 5 to 15 minutes after injection (Oliveira et al., 2018b).

2.5.2 Formalin test

For evaluation in the formalin test, the animals received 20 μ L of formalin (2.5%, v/v) in the subplantar region of the right hind paw. The time spent by the animal licking the paw was recorded during the first 5 minutes (first phase: neurogenic pain), and in the corresponding interval of 15 to 30 minutes after (second phase: inflammatory pain) after formalin injection (Hunskar and Hole, 1987).

2.5.3 Tail-flick test

The animals used in the study were pre-selected 24 hours before the experiments by immersing their tails in warm water (55 ± 1 °C), those that kept their tails immersed for more than 5 s were excluded, and the selected animals were randomly separated into groups (n=6). The selected animals received their respective treatments and then had their tails immersed in warm water at times 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes after treatment. The test was interpreted by measuring the latency time for a discomfort reaction of each animal, not exceeding the limit of 20 s (Khatun et al., 2015).

2.5.4 Investigation of the possible antinociceptive mechanism involved

To evaluate the antinociceptive mechanism, the animals were intraperitoneally pretreated with naloxone 2 mg/kg (non-selective opioid receptor antagonist) or atropine 1mg/kg (muscarinic receptor antagonist). Subsequently, the animals were treated with MfEO (100 mg/kg v.o.) and were submitted to the formalin test, as described in item 2.5.2.

2.6 Anti-inflammatory activity

Male mice were grouped into five groups of six animals. Subsequently, the animals were treated with MfEO (25, 50 or 100 mg/kg p.o.), saline solution (0.9% v.o.) one hour before the start of the tests and indomethacin (20 mg/kg i.p.) 30 minutes before the start of the tests.

2.6.1 Carrageenan-induced paw edema

Before administering the respective treatments, the paws were measured to record the initial volume. After the treatments, paw edema was induced with the application of the phlogistic agent carrageenan at 2% (15 μ L) in the subplantar region of the right paw. The difference between the initial paw volume and the volume at times 1, 2, 3 and 4 h was determined and the change will be calculated: Percent change = $((\text{Final paw volume} - \text{Initial paw volume}) / (\text{Initial paw volume}) \text{ paw}) \times 100$ (Lapa, 2007).

2.6.2 Peritonitis

After the respective treatment times, the mice received an intraperitoneal injection of 1% carrageenan (100ul/10g). After 4 h, the animals were sacrificed and 2 ml of heparinized PBS were injected into the peritoneal cavity followed by abdominal massage in the mice, after which the exudate was collected. The leukocyte count in the peritoneal lavage was performed and expressed in percentage (Lapa, 2007). Furthermore, TNF- α and IL-1 β cytokine levels in the peritoneal fluid were quantified (Oliveira et al. 2016).

2.7 Statistical analyzes

The data obtained were analyzed using GraphPad Prism® version 8.0 and expressed as mean values with standard deviation (\pm SD). Statistically significant differences were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni or Dunnett's test (when necessary). Values were considered significantly different at $p < 0.05$ for toxicity assessment and $p < 0.001$ for antinociceptive and anti-inflammatory tests.

3. Results and discussion

3.1 Chemical characterization

The chemical characterization of the MfEO was performed by GC-MS. Nineteen compounds were identified and quantified, representing 99.00% of the total oil components. Among these, δ -cadinene (21.07%), bicyclogermacrene (15.41%), α -cadinol (13.98%) and epi- α -muurolol (13.32) were the most abundant compounds, as shown in Table 1.

Table 1: Chemical composition of the essential oil obtained from the leaves of *M. floribunda*.

Compound	Retention Index		%	S.D.
	Calculate d ^b	Literature c		
α -copaene	1374	1376	1,45	0,03
(E)-caryophyllene	1417	1419	2,41	0,08
aromadendrene	1439	1439	1,27	0,04
α -humulene	1452	1454	1,55	0,03
allo-aromadendrene	1458	1461	2,77	0,05
tran-cadina-1(6),4-diene	1475	1474	1,19	0,01
γ -muurolene	1478	1477	1,93	0,02
germacrene D	1480	1482	4,15	0,05
bicyclogermacrene	1500	1497	15,41	0,08

α -muurolene	1500	1500	3,66	0,04
γ -cadinene	1513	1515	4,4	0,05
δ -cadinene	1522	1524	21,07	0,09
Spathulenol	1577	1580	2,81	0,07
Globulol	1590	1586	2,44	0,06
Ledol	1602	1605	1,43	0,02
1-epi-cubenol	1622	1630	1,78	0,03
epi- α -muurolol	1640	1644	13,32	0,06
α -muurolol	1646	1649	1,98	0,03
α -cadinol	1652	1657	13,98	0,06
		Total	99,00	

^aConstituents listed in order of elution on a non-polar DB-5 column. ^bRetention index (RI) calculated by the retention time relative to that of a series of C9-C30n alkanes in a 30 m DB-5 capillary column. ^cValues obtained from Adams (2009).

Previous studies involving essential oils extracted from different parts of *M. floribunda* showed different results. Tietbohl et al., (2020) described that the essential oil obtained from the leaves had as the major compound 1,8-cineole (10.40%), β -selinene (8.40%) and α -selinene (7.40%). Oliveira et al., (2018a) when analyzing the oil obtained from the lyophilized fruit, reported the presence of β -cis-ocymene (50.88%) and γ -terpinene (2.51%) as the majority. On the other hand, Barbosa et al., (2022) using the fruit peel found δ -Cadinene (26.8%) and γ -Cadinene (15.69%). This variation in composition may be influenced by environmental factors such as the availability of nutrients in the soil, temperature, humidity and attack by herbivore predators (Dehsheikh et al., 2020; Hoffmann et al., 2020).

δ -cadinene has insecticidal properties against malaria, dengue and filariasis mosquitoes (Govindarajan, Rajeswary, Benelli, 2016). Furthermore, δ -Cadinene inhibits ovarian cancer cell growth via caspase-dependent apoptosis and cell cycle arrest (Hui, Zhao, Zhao 2015). Bicyclogermacrene, in turn, also acts on mosquitoes

that carry malaria, dengue and Japanese encephalitis (Govindarajan, Benelli 2016). α -cadinol is a volatile Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor compound responsible for constricting blood vessels, thereby raising blood pressure (Tripathi, Gupta, Gautam, 2022). Isolated activities are not described for epi- α -muurolol.

3.2 Acute oral toxicity

To the best of our knowledge, this is the first in vivo toxicity study of the genus and species. The assessment of acute oral toxicity indicates that the groups of control mice and mice treated with MfEO (2,000 mg/kg bw) did not show changes in their behavioral characteristics throughout the experiment that lasted a total of 14 days. Furthermore, there was no significant difference ($p > 0.05$) between the control group and the group treated with MfEO in terms of food and water consumption, as well as in terms of body mass gain (Table 2). Thus, due to the absence of mortality and reported behavioral changes, the LD50 was higher, considered as greater than 2,000 mg/kg. Thus, MfEO was considered safe for single oral administration of 2000 mg/kg according to OECD recommendations (2001).

Table 2: Evaluation of water and feed intake and weight gain of control animals and animals treated with essential oil of *M. floribunda* (2000 mg/kg).

	Water consumed (mL)	Food consumed (g)	Weight gain (g)
Control	21,66 \pm 0,30	4,71 \pm 0,64	3 \pm 0,64
<i>M. floribunda</i> (2.000 mg/kg)	22,37 \pm 0,16	4,80 \pm 0,70	4 \pm 0,72

Values represent mean \pm SEM (n = 5/group). No significant differences ($p > 0.05$) were found compared to the control.

The analysis of hematological and biochemical indicators is an essential part of investigations into the acute toxicity of substances (Costa et al., 2023), due to the sensitivity of the hematopoietic system to toxic chemicals. Such products can promote the interruption of cell growth and even leave circulating blood cells dysfunctional (Silva et al., 2012). Table 3 shows the results of the hematological parameters. The results portray that the parameters of mice treated in a single dose with MfEO were not affected by the treatment, maintaining similar values to the control group ($p > 0.05$), indicating that MfEO does not affect the hematopoietic system.

Table 3: Hematological parameters of control mice and mice treated with *M. floribunda* essential oil (2000 mg/kg).

Parameter	Control	<i>M. floribunda</i> (2.000 mg/kg)
Red blood cells ($10^6/\text{mm}^3$)	9.17±0.98	8.70±0.47
Hematocrit (%)	40.22±2.21	41.19±1.73
Hemoglobin (g/dL)	14.78±0.91	14.55±0.69
MCV (%)	40.20±2.14	42.23±1.21
MCH (%)	18.21±1.17	17.91±1.15
MCHC (%)	30.33±2.21	32.78±1.99
White blood cells ($10^3/\text{mm}^3$)	8.20±0.99	8.49±0.96
Segmented (%)	40.33±1.35	49.98±2.56
Lymphocytes (%)	38.80±1.34	38.18±1.75
Monocytes (%)	10.17±0.89	9.89±0.93

Values represent mean \pm SEM (n = 5/group). No significant differences were found ($p > 0.05$) compared to the control.

Biochemical markers are used to assess the function of different organs, and possible changes in the findings may indicate that the tested substance caused some

damage (Silva et al., 2019). The results demonstrate that there were no alterations that could indicate the presence of damage in mice that received oral treatment with MfEO or in the control group. According to these results, MfEO has no negative influence on the examined organs in order to cause changes in biochemical markers.

Table 4: Biochemical parameters of the blood of mice controlled and treated with essential oil of *M. floribunda* (2000 mg/kg).

Parameter	Control	<i>M. floribunda</i> (2.000 mg/kg)
Albumin (g/dL)	4.44±0.40	4.20±0.39
Alanine aminotransferase (U/L)	90.14±1.77	91.45±6.17
Aspartate aminotransferase (U/L)	133.31±2.74	127.30±5.61
Alkaline phosphatase (U/L)	11.17±0.79	12.45±1.13
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	16.54±0.25	16.79±0.69
Total protein (g/dL)	3.11±0.69	2.88±0.80
Blood urea nitrogen (mg/dL)	26.20±0.79	26.31±0.77
Creatinine (mg/dL)	1.16±0.14	1.29±0.17
Bilirubin (mg/dL)	0.40±0.04	0.38±0.11
Cholesterol total (mg/dL)	110.11±3.02	108.71±4.46
Triglycerides (mg/dL)	101.22±3.21	97.81±5.89

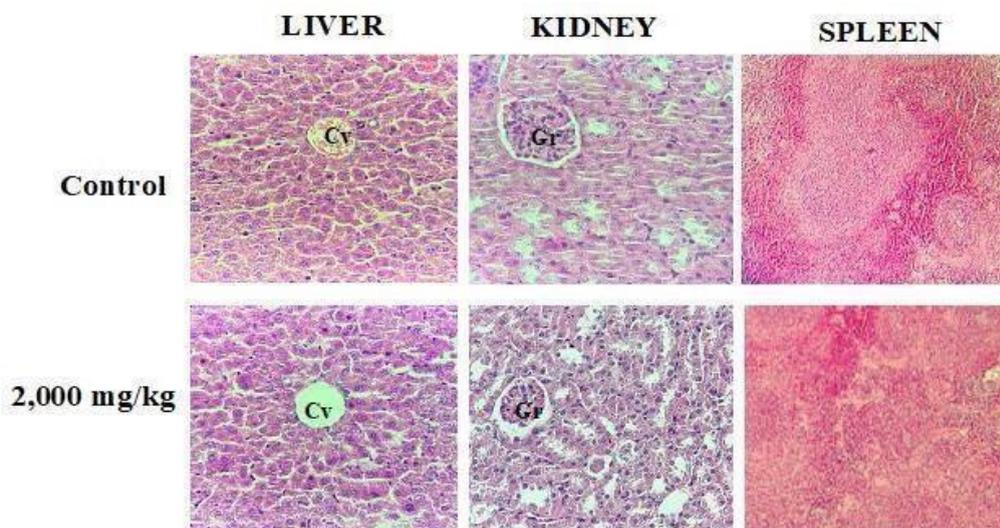
Values represent mean ± SEM (n = 5/group). No significant differences (p>0.05) were found compared to the control.

Macroscopic analyzes of the organs of mice treated with MfEO (2000 mg/kg) did not show significant changes in color, texture or dimensions when compared with the control groups. Photomicrographs of the liver, kidneys, lungs and spleen of control and MfEO treated mice are shown in Figure 1.

Livers from mice treated with MfEO (2000 mg/kg) showed no signs of fibrosis

and included well-defined hepatocytes, nuclei with visible chromatin, bile ducts and central lobular veins (Cv) with their original properties preserved. The kidneys of mice treated with MfEO did not show abnormalities in glomerular (Gr) and tubular structures. Furthermore, spleens from mice that were treated did not exhibit any histological changes when compared to control mice, with no evidence of lymph node activation.

Figure 1: Representative photomicrographs of the liver, kidney and spleen of mice in the control group and in the groups treated with essential oil of *M. floribunda* (2000 mg/kg).



Histopathological analysis of the liver, kidney, and spleen of mice in the control and treated with *M. floribunda* essential oil at 2,000 mg/kg. Hematoxylin and eosin staining was performed. Magnification: 100× for the spleen and 400 × for the other organs.

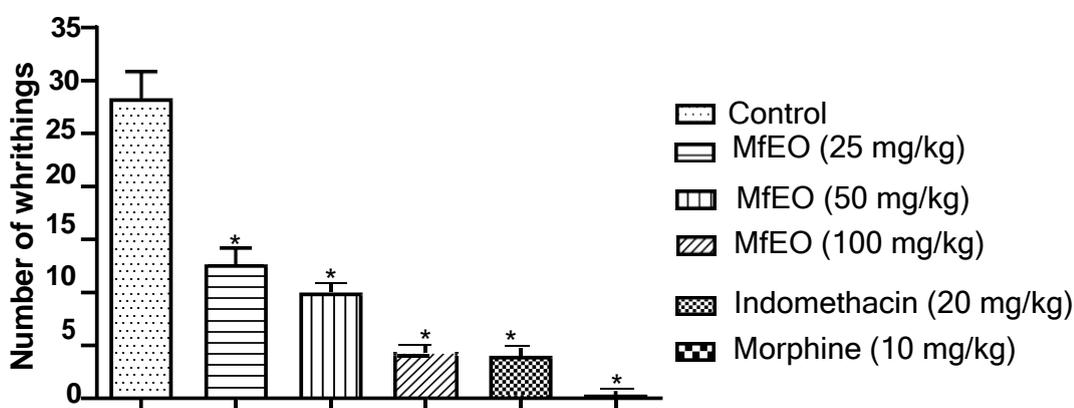
3.3 Antinociceptive activity

3.3.1 Abdominal writhing test

The numbers of abdominal writhings were reduced with the previous treatment using the MfEO. The groups treated with concentrations of 25, 50 and 100 mg/kg

showed a reduction of 55.32, 64.71 and 84.72%, respectively. The group treated with Morphine had a reduction of 98.84%, while the treatment with Indomethacin reduced 85.89% of the contortions, when compared to the control group.

Figure 2: Effect of *M. floribunda* essential oil on the abdominal writhing test induced by acetic acid.



* $p < 0.001$ compared to Control, one-way ANOVA followed by Tuckey Test. MfEO: *M. floribunda* essential oil.

Using the treatment with 200 mg/kg per os of essential oil from *Psidium brownianum* leaves, there was a reduction in the number of contortions by 41.79% (Souza Sampaio et al. 2019). The treatment with 100 mg/kg of *Eugenia candolleana* essential oil showed 89% inhibition in the number of contractions in mice (Guimarães et al., 2009). A 96.47% decrease in the number of writhings in mice was observed at a dosage of 100 mg/kg with *P. glaziovianum* (Costa et al., 2022b). The administration of 200 mg/kg of an essential oil from *E. uniflora* promoted an inhibition of abdominal contortions in mice by 48% (Amorim et al., 2009). These data reinforce that species of the Myrtaceae family contain essential oils with antinociceptive potential.

This test is sensitive for evaluating analgesics and anti-inflammatories;

however, it can be considered a generic and non-selective model for investigating antinociceptive agents, since other compounds such as antihistamines, narcotics, antispasmodics and anxiolytics can be active in this test (Gawade, 2012; Silva et al., 2015; Dzoyem et al. al., 2017). Compounds that have an effect on this test generally have an inhibitory effect on the release of peritoneal fluid and inflammatory mediators, including histamine, serotonin, bradykinin, prostaglandins, as well as some cytokines such as IL-1 β and TNF- α (Bezerra Martins et al., 2021). Thus, additional evaluations such as the formalin and tail-flick tests were performed to demonstrate that treatment with the MfEO had an analgesic effect in mice.

3.3.2 Formalin test

The formalin test represents a valid model for clinical pain and has two phases. The first phase, or neurogenic phase (0-5 min), results from direct chemical activation of nociceptive afferent fibers. The results demonstrate that in the first phase, oral treatment with MfEO (25, 50 or 100 mg/kg) significantly reduced the licking time of the paw injected with formalin by 25.48, 63.49 and 74.92%, respectively, when compared to the control. Morphine (10 mg/kg) reduced significantly in 86.52%, whereas indomethacin did not show statistical difference from the control group (Figure 3).

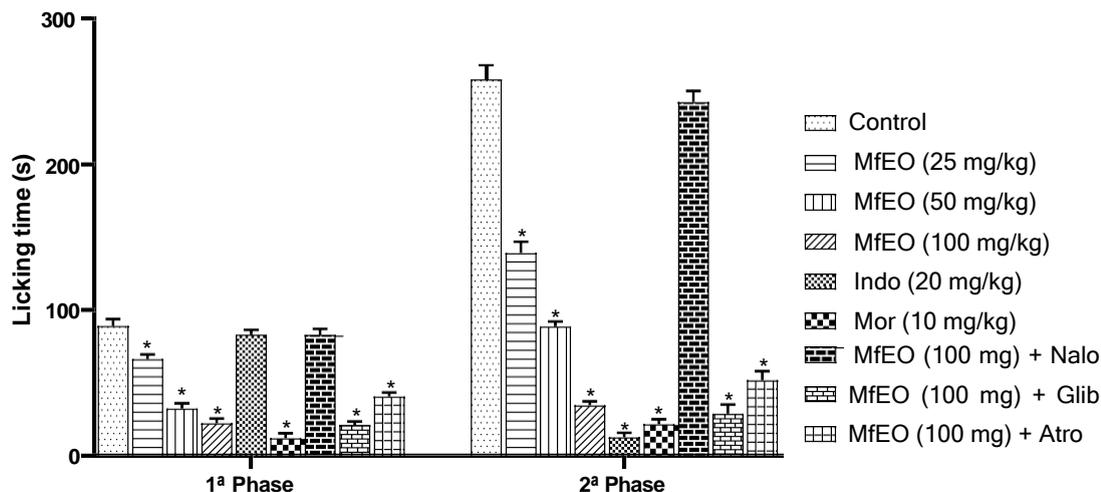
The second phase is characterized by an inflammatory process, generating peripheral tissue damage and central sensitization mechanisms. In the second phase of the test, treatment with MfEO (25, 50 and 100 mg/kg) produced a considerable reduction in paw licking time of 46.14, 65.68 and 86.84%, respectively. Positive controls indomethacin (20 mg/kg) and morphine (10 mg/kg) were able to decrease by 95.01 and 91.62% when compared to the control (Figure 3).

Studies using essential oils extracted from a variety of Myrtaceae plants have produced similar results. The use of *Psidium glaziovianum* essential oil (100 mg/kg) promoted a reduction of 79.03 and 83.45, respectively, in the first and second phases of the formalin test (Costa et al., 2022). In the first phase of the formalin test, treatment with 100 mg/kg of *P. brownianum* was able to reduce licking by 49.02%, while in the second phase it was 68.04%.

Centrally acting drugs such as opioids and narcotics can decrease both phases of formalin-induced pain. On the other hand, treatments with greater peripheral activity, such as acetylsalicylic acid, hydrocortisone and dexamethasone, manage to suppress only the late phase of pain (Yam et al., 2020). Cyclooxygenase inhibitors generally exhibit the distinguishing feature of selective inhibition of the second phase of the formalin test (Dzoyem et al., 2017). Therefore, the results demonstrate that MfEO has peripheral and central action.

To investigate the mechanism of action of MfEO, mice were previously treated with blockers or antagonists and submitted to the formalin test. Animals pre-treated with glibenclamide (K^+ channel blocker) or atropine 1mg/kg (muscarinic receptor antagonist) and subsequently treated with 100 mg/kg of MfEO did not show significant difference ($p > 0.001$) from the group treated only with MfEO 100 mg/kg. However, when the animals were previously treated with naloxone (opioid antagonist), there was a partial reversal of the antinociceptive effect of MfEO, reducing the activity in the first phase to 6.75% and in the second phase to 6.01%. This suggested that the antinociceptive action involves the opioidergic system.

Figure 3: Antinociceptive effect of *M. floribunda* essential oil in both phases of the formalin assay.

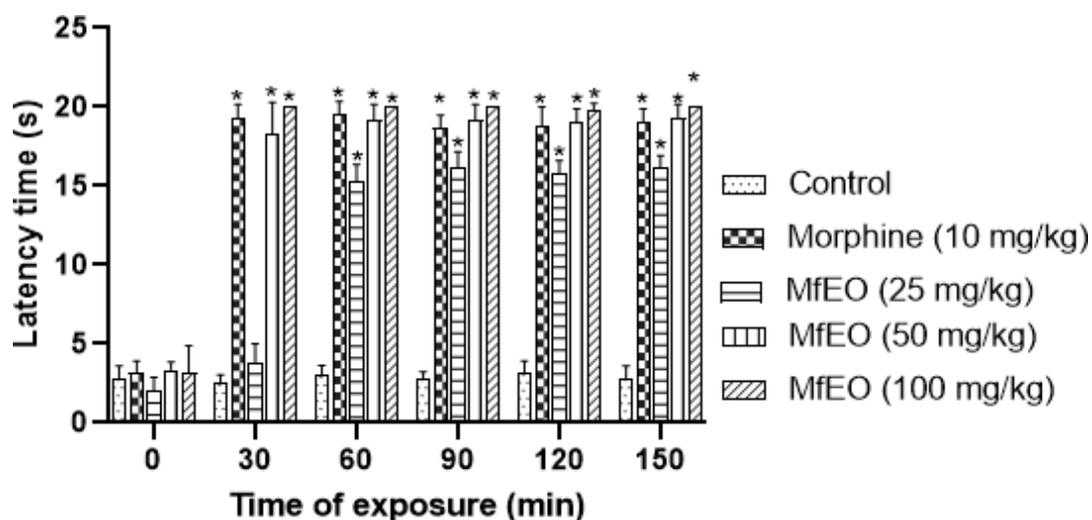


* $p < 0.001$ compared to Control, one-way ANOVA followed by Tuckey Test. MfEO: *M. floribunda* essential oil; Indo: Indomethacin; Mor: Morphine; Nal: Naloxone (2 mg/kg); Glib: Glibenclamide (5 mg/kg); Atro: Atropine (1 mg/kg).

3.3.3 Tail flick test

The central antinociceptive effect shown in the formalin model was confirmed using the tail flick model. The efficiency of analgesics in this pain model is significantly linked to pain reduction in humans, and this test is very sensitive to opioids. The test results when compared with the control group, the latency time of the animals treated with MfEO (50 or 100 mg/kg) increased significantly ($p < 0.001$) after 30 minutes of treatment, similar results to the group treated with morphine ($p > 0.001$). The group treated with 25 mg/kg showed a significant difference from the control group ($p < 0.001$) after 60 minutes of administration. These results suggest that MfEO, like morphine, has centrally acting antinociceptive properties.

Figure 4: Antinociceptive effect of *M. floribunda* essential oil in the tail flick test.



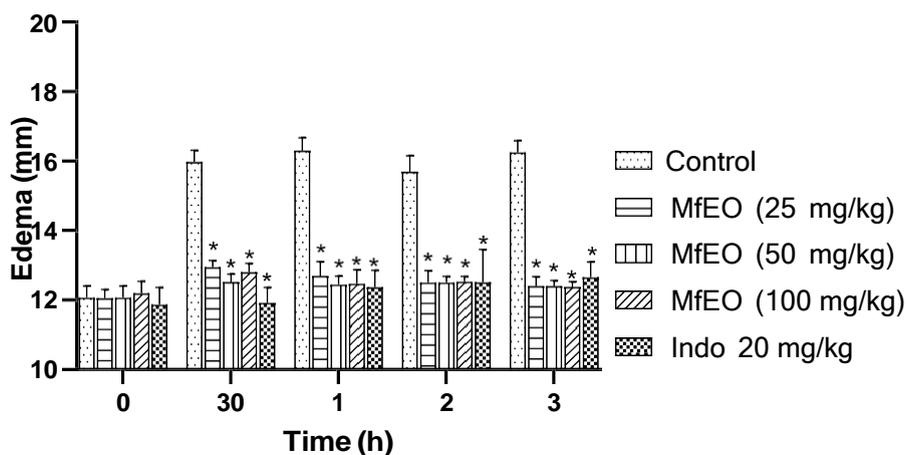
* $p < 0.001$ compared to Control, one-way ANOVA followed by Tuckey Test.

3.4 Anti-inflammatory activity

3.4.1 Carrageenan-induced paw edema

Treatment with MfEO at concentrations of 25, 50 and 100 mg/kg showed a significant difference ($p < 0.001$) from the control group and were able to reduce paw edema at all experimental times, results similar to those of Indomethacin, the standard drug used.

Figure 5: Anti-inflammatory effect of *M. floribunda* essential oil on carrageenan-induced paw edema.



* $p < 0.001$ compared to Control, one-way ANOVA followed by Tuckey Test.

The investigation of plants with anti-inflammatory potential is relevant due to the low efficacy and serious side effects of most anti-inflammatory drugs on the market (Baker, Perazella, 2020). Similar results were demonstrated with other species of Myrtaceae as the essential oil of *P. guineense* reduced by 48.48, 51.03 and 59.46% when treated with 30, 100 and 300 mg/kg, respectively (Nascimento et al. 2018). Treatment with *Eugenia stipitata* essential oil (300 mg/kg) reduced paw edema in mice by 96.94% (Costa et al., 2020).

3.4.2 Peritonitis

In the carrageenan-induced peritonitis model, mice treated with the MfEO (25, 50 or 100 mg/kg) had a significant decrease in the migration of the total number of leukocytes (59,26, 66,67 and 75 .31%, respectively) and neutrophils (41.51, 56.61 and 67.93%, respectively), while the indomethacin group had a reduction in leukocyte migration in 79.01% and neutrophils in 71.69%.

Additionally, treatment with MfEO at all tested concentrations (25, 50, and 100 mg/kg) decreased the production of pro-inflammatory cytokines compared to the

control. TNF- α was reduced by 44.75%, 69.05%, and 87.26%, respectively, and IL-1 β by 52.46%, 66.84%, and 75.85%, respectively.

Table 5: Anti-inflammatory effect of *M. floribunda* essential oil on the migration of leukocytes and neutrophils in the peritoneal fluid of mice undergoing carrageenan-induced peritonitis.

	Dose (mg/kg)	Leukocytes (10^5 /ml)	Inhibition (%)	Neutrophils (10^5 /ml)	Inhibition (%)
Vehicle	-	8.1 \pm 0.9	-	5.3 \pm 0.5	-
Indomethacin	20 mg/kg	1.7 \pm 0.6*	79.01	1.5 \pm 0.3*	71.69
<i>M. floribunda</i>	25 mg/kg	3.3 \pm 0.6*	59,26	3.1 \pm 0.3*	41,51
	50 mg/kg	2.7 \pm 0.6*	66,67	2.3 \pm 0.4*	56,61
	100 mg/kg	2.0 \pm 0.5*	75,31	1.7 \pm 0.3*	67,93

* $p < 0.001$ compared to Control, one-way ANOVA followed by Tuckey Test.

Leukocytes play diverse roles in various pathological processes, including infection, pulmonary diseases, cardiovascular diseases, inflammatory disorders, and cancer (Németh et al., 2020). In this study, the results of leukocyte migration inhibition demonstrate that a process related to this action can disrupt the production of inflammatory substances that amplify the inflammatory response (Costa et al., 2020).

Conclusion

In conclusion, the results demonstrated that MfEO contains compounds such as δ -cadinene, bicyclogermacrene, α -cadinol, and epi- α -muurolol, which contribute to its antinociceptive and anti-inflammatory activities. Furthermore, acute toxicity testing revealed no mortality or physiological changes, indicating the safety of MfEO. These

findings highlight the therapeutic potential of MfEO in pain and inflammation relief, ensuring its safety for use. Further research and clinical studies are necessary to explore its full pharmacological potential and validate its effectiveness in human subjects.

Referências

- Amorim, A. C. L., Lima, C. K. F., Hovell, A. M. C., Miranda, A. L. P., & Rezende, C. M. (2009). Antinociceptive and hypothermic evaluation of the leaf essential oil and isolated terpenoids from *Eugenia uniflora* L.(Brazilian Pitanga). *Phytomedicine*, 16(10), 923-928.
- Baker, M., & Perazella, M. A. (2020). NSAIDs in CKD: Are They Safe?. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 76(4), 546-557.
- Barbosa, D. C. D. S., Holanda, V. N., Ghosh, A., Maia, R. T., da Silva, W. V., Lima, V. L. M., da Silva, M. V., Dos Santos Correia, M. T., & de Figueiredo, R. C. B. Q. (2022). Leishmanicidal and cytotoxic activity of essential oil from the fruit peel of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg: Molecular docking and molecular dynamics simulations of its major constituent onto *Leishmania* enzyme targets. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 40(23), 13001-13016.
- Carmo, M. A. V., Fidelis, M., Sanchez, C. A., Castro, A. P., Camps, I., Colombo, F. A., Marques, M. J., Myoda, T., Granato, D., & Azevedo, L. (2020). Camu-camu (*Myrciaria dubia*) seeds as a novel source of bioactive compounds with promising antimalarial and antischistosomicidal properties. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 136, 109334.
- Costa, W. K., Gomes, N. O. D. C., Souza Dos Santos, B., Bezerra Filho, C. M., Oliveira, A. M., da Silva, G. C., Veras, B. O., Oliveira, F. G. D. S., Aguiar, J. C. R. O. F., Navarro, D. M. D. A. F., Correia, M. T. D. S., & Silva, M. V. D. (2022a). First report on the chemical composition of leaf essential oil of *Myrciaria pilosa* Sobral & Couto and its antimicrobial and antivirulence activities against *Staphylococcus aureus*. *Natural product research*, 36(9), 2429-2433.

- Costa, W. K., do Nascimento, M. F., Dos Santos, C. R. B., Dede Oliveira Farias Aguiar, J. C. R., do Amaral Ferraz Navarro, D. M., Napoleão, T. H., ... & da Silva, M. V. (2022b). Oral administration of essential oil from *Psidium glaziovianum* Kiaersk leaves alleviates pain and inflammation in mice. *Inflammopharmacology*, 30(2), 599-607.
- Costa, W. K., do Nascimento, M. F., Soares Barbosa, É. L., Dos Santos Souza, T. G., Chagas, C. A., Napoleão, T. H., Dos Santos Correia, M. T., Brayner, F. A., de Oliveira, A. M., & Vanusa da Silva, M. (2023). Cytotoxicity, oral toxicity, genotoxicity, and mutagenicity evaluation of essential oil from *Psidium glaziovianum* Kiaersk leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 303, 115955.
- Dehsheikh, A. B., Sourestani, M. M., Dehsheikh, P. B., Mottaghipisheh, J., Vitalini, S., & Iriti, M. (2020). Monoterpenes: Essential Oil Components with Valuable Features. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(11), 958-974.
- Dzoyem, J. P., McGaw, L. J., Kuete, V., & Bakowsky, U. (2017). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of African medicinal spices and vegetables. In *Medicinal spices and vegetables from Africa* (pp. 239-270). Academic Press.
- Fidelis, M., do Carmo, M. A. V., da Cruz, T. M., Azevedo, L., Myoda, T., Miranda Furtado, M., Boscacci Marques, M., Sant'Ana, A. S., Inês Genovese, M., Young Oh, W., Wen, M., Shahidi, F., Zhang, L., Franchin, M., de Alencar, S. M., Luiz Rosalen, P., & Granato, D. (2020). Camu-camu seed (*Myrciaria dubia*) - From side stream to antioxidant, antihyperglycemic, antiproliferative, antimicrobial, antihemolytic, anti-inflammatory, and antihypertensive ingredient. *Food chemistry*, 310, 125909.
- Fidelis, M., Santos, J. S., Escher, G. B., Rocha, R. S., Cruz, A. G., Cruz, T. M., Marques, M. B., Nunes, J. B., do Carmo, M. A. V., de Almeida, L. A., Kaneshima, T., Azevedo, L., & Granato, D. (2021). Polyphenols of jaboticaba [*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) O.Berg] seeds incorporated in a yogurt model exert antioxidant activity and modulate gut microbiota of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Food chemistry*, 334, 127565.
- García, Y. M., Ramos, A. L. C. C., de Paula, A. C. C. F. F., do Nascimento, M. H., Augusti, R., de Araújo, R. L. B., ... & Melo, J. O. F. (2021). Chemical Physical characterization and profile of fruit volatile compounds from different accesses of *Myrciaria floribunda* (H. West Ex Wild.) O. Berg through polyacrylate fiber. *Molecules*, 26(17), 5281.

- Gawade, S. (2012). Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(4), 348.
- Govindarajan, M., Rajeswary, M., & Benelli, G. (2016). δ -Cadinene, Calarene and δ -4-Carene from *Kadsura heteroclita* Essential Oil as Novel Larvicides Against Malaria, Dengue and Filariasis Mosquitoes. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 19(7), 565-571.
- Govindarajan, M., & Benelli, G. (2016). Eco-friendly larvicides from Indian plants: Effectiveness of lavandulyl acetate and bicyclogermacrene on malaria, dengue and Japanese encephalitis mosquito vectors. *Ecotoxicology and environmental safety*, 133, 395-402.
- Guimarães, A. G., Melo, M. S., Bonfim, R. R., Passos, L. O., Machado, S. M., Ribeiro, A. D. S., ... & Quintans-Júnior, L. J. (2009). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Eugenia candolleana* DC., Myrtaceae, on mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19, 883-887.
- Hoffmann K. H. (2020). Essential oils. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, 75(7-8), 177.
- Hui, L. M., Zhao, G. D., & Zhao, J. J. (2015). δ -Cadinene inhibits the growth of ovarian cancer cells via caspase-dependent apoptosis and cell cycle arrest. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(6), 6046-6056.
- Hunskar, S., & Hole, K. (1987). The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, 30(1), 103-114.
- Katz, J. N., Arant, K. R., & Loeser, R. F. (2021). Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *Jama*, 325(6), 568-578.
- Khatun, A., Imam, M. Z., & Rana, M. S. (2015). Antinociceptive effect of methanol extract of leaves of *Persicaria hydropiper* in mice. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 63.
- Lapa, A. J., Souccar, C., Lima-Landman, T. R., Castro, M. A. S., & Lima, T. C. M. (2008). Plantas Medicinais: Métodos de avaliação da atividade farmacológica. *Sociedade Brasileira de Plantas Medicinais*, 144.
- Liu, B., Kou, J., Li, F., Huo, D., Xu, J., Zhou, X., ... & Han, D. (2020). Lemon essential oil ameliorates age-associated cognitive dysfunction via modulating hippocampal synaptic density and inhibiting acetylcholinesterase. *Aging (Albany NY)*, 12(9), 8622.

- Marmitt, D. J., Alves, C., Silva, J., Pinteus, S., Schneider, T., Christ Vianna Santos, R., de Freitas, E. M., Pedrosa, R., Laufer, S., & Goettert, M. I. (2020). Neuroprotective potential of *Myrciaria plinioides* D. Legrand extract in an in vitro human neuroblastoma model. *Inflammopharmacology*, *28*(3), 737-748.
- Marmitt, D. J., Bitencourt, S., Coura, C. O., Berger, M., Faleiro, D., Kich, D. M., Caye, B., Immich, S. M., Frota, A. F., Beys-da-Silva, W. O., Guimarães, J. A., Benevides, N. M. B., Laufer, S., & Goettert, M. I. (2022). In vitro and in vivo anti-inflammatory and anticoagulant activities of *Myrciaria plinioides* D. Legrand ethanol leaf extract. *Inflammopharmacology*, *30*(2), 565-577.
- Medzhitov, R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science*, *374*(6571), 1070-1075.
- Moraes, Â. A. B., Ferreira, O. O., da Costa, L. S., Almeida, L. Q., Varela, E. L. P., Cascaes, M. M., ... & Andrade, E. H. D. A. (2022). Phytochemical Profile, Preliminary Toxicity, and Antioxidant Capacity of the Essential Oils of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg. and *Myrcia sylvatica* (G. Mey) DC.(Myrtaceae). *Antioxidants*, *11*(10), 2076.
- Németh, T., Sperandio, M., & Mócsai, A. (2020). Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nature reviews Drug discovery*, *19*(4), 253-275.
- Oliveira, L. M., Porte, A., de Oliveira Godoy, R. L., da Costa Souza, M., Pacheco, S., de Araujo Santiago, M. C. P., ... & Borguini, R. G. (2018a). Chemical characterization of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd) fruit. *Food chemistry*, *248*, 247-252.
- Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins, A., Correia de Oliveira, M. R., Alcântara, I. S., Rodrigues, L. B., Cesário, F. R. A. S., da Silva, M. S. A., ... & Wanderley, A. G. (2021). Effect of the *Croton rhamnifolioides* Essential Oil and the Inclusion Complex (OEFC/ β -CD) in Antinociceptive Animal Models. *Macromol*, *1*(2), 94-111.
- Oliveira, A. M., de Luna Freire, M. O., da Silva, W. A. V., Ferreira, M. R. A., Paiva, P. M. G., Soares, L. A. L., ... & Napoleão, T. H. (2018b). Saline extract of *Pilosocereus gounellei* stem has antinociceptive effect in mice without showing acute toxicity and altering motor coordination. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *95*, 289-297.
- Pardo-Aldave, K., Pareja-Vásquez, M., Guillén, A., & Ureta-Tapia, J. M. (2019). Actividad antimicrobiana in vitro del Camu Camu (*Myrciaria Dubia*) contra

- microorganismos orales: una revisión sistemática [Antimicrobial activity in vitro of Camu-Camu (*Myrciaria Dubia*) against oral microorganisms: a systematic review]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 36(4), 573-582.
- Pereira, M. T. M., Charret, T. S., Pascoal, V. D. B., Machado, R. L. D., Rocha, L. M., & Pascoal, A. C. R. F. (2022). *Myrciaria* Genus: Bioactive Compounds and Biological Activities. *Chemistry & biodiversity*, 19(12), e202200864.
- Ribeiro, R. A., Vale, M. L., Thomazzi, S. M., Paschoalato, A. B., Poole, S., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2000). Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *European journal of pharmacology*, 387(1), 111-118.
- Romano, B., Lucariello, G., & Capasso, R. (2021). Topical Collection "Pharmacology of Medicinal Plants". *Biomolecules*, 11(1), 101.
- Silva, S. D. N., Abreu, I. C., Silva, G. F. C., Ribeiro, R. M., Lopes, A. D. S., Cartágenes, M. D. S. D. S., ... & Borges, M. O. D. R. (2012). The toxicity evaluation of *Syzygium cumini* leaves in rodents. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22, 102-108.
- Silva, G. F., Rocha, L. W., & Quintão, N. L. M. (2015). Nutraceuticals, dietary supplements, and functional foods as alternatives for the relief of neuropathic pain. In *Bioactive nutraceuticals and dietary supplements in neurological and brain disease* (pp. 87-93). Academic Press.
- Silva, J. C., Diniz, T. C., Lavor, É. M., Silva, M. G., Lima-Saraiva, S. R., Oliveira-Junior, R. G., ... & Almeida, J. R. (2019). Acute and Subacute Toxicological Studies of *Annona Vepretorum* in Experimental Animals. *Planta Medica International Open*, 6(01), e15-e22.
- Silva, F. C., de Souza, A. H., Bassoli, B. K., Prates, G. A., Daudt, C., Meneguetti, D. U. O., Corrêa, Á. P., de Oliveira, I. B., Schons, S. V., Fialho, M. F. P., Correa, D. S., Picada, J. N., & Ferraz, A. B. F. (2021). *Myrciaria dubia* Juice (camu-camu) Exhibits Analgesic and Antiedematogenic Activities in Mice. *Journal of medicinal food*, 24(6), 626-634.
- Simas Frauches, N., Montenegro, J., Amaral, T., Abreu, J. P., Laiber, G., Junior, J., Borguini, R., Santiago, M., Pacheco, S., Nakajima, V. M., Godoy, R., & Teodoro, A. J. (2021). Antiproliferative Activity on Human Colon Adenocarcinoma Cells and In Vitro Antioxidant Effect of Anthocyanin-Rich

- Extracts from Peels of Species of the *Myrtaceae* Family. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(3), 564.
- Souza Sampaio, R., do Nascimento, E. P., de Menezes, I. R. A., dos Santos Sales, V., Pereira, A. O. B., de Lacerda, G. M., ... & Kerntopf, M. R. (2020). Antinociceptive activity of the *Psidium brownianum* Mart ex DC. leaf essential oil in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 135, 111053.
- Tasneem, S., Liu, B., Li, B., Choudhary, M. I., & Wang, W. (2019). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological research*, 139, 126-140.
- Tietbohl, L. A., Lima, B. G., Fernandes, C. P., Santos, M. G., Silva, F. E., Denardin, E. L., ... & Rocha, L. (2012). Comparative study and anticholinesterasic evaluation of essential oils from leaves, stems and flowers of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg. *Latin American Journal of Pharmacy*, 31(4), 637-641.
- Tietbohl, L. A., Mello, C. B., Silva, L. R., Dolabella, I. B., Franco, T. C., Enríquez, J. J., ... & Gonzalez, M. S. (2020). Green insecticide against Chagas disease: effects of essential oil from *Myrciaria floribunda* (Myrtaceae) on the development of *Rhodnius prolixus* nymphs. *Journal of essential oil research*, 32(1), 1-11.
- Tripathi, J., Gupta, S., & Gautam, S. (2022). Alpha-cadinol as a potential ACE-inhibitory volatile compound identified from *Phaseolus vulgaris* L. through in vitro and in silico analysis. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 1-15.
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Oo, C. W., & Basir, R. (2020). Overview of neurological mechanism of pain profile used for animal "pain-like" behavioral study with proposed analgesic pathways. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4355.

5 CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados obtidos nesta pesquisa indicam que o óleo essencial de *Myrciaria floribunda* (MfEO) possui compostos ativos, como δ -cadineno, biciclogermacreno, α -cadinol e epi- α -muurolol, que contribuem para suas propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias. Além disso, o teste de toxicidade aguda demonstrou que o MfEO não causou mortalidade nem alterações fisiológicas significativas, indicando sua segurança.

Esses achados destacam o potencial terapêutico do MfEO no alívio da dor e da inflamação, além de reforçar sua segurança para uso. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas e estudos clínicos são necessários para explorar completamente o potencial farmacológico do MfEO e validar sua eficácia em seres humanos.

O uso de plantas medicinais, como *M. floribunda*, continua sendo uma área promissora de pesquisa, e os resultados desta investigação fornecem uma base sólida para futuros estudos. Portanto, o óleo essencial de *M. floribunda* representa uma fonte promissora de compostos bioativos com potencial farmacológico, e seu estudo aprofundado pode levar ao desenvolvimento de novos medicamentos ou tratamentos alternativos para o alívio da dor e redução da inflamação.

REFERÊNCIAS

- ABRAÃO, Alyne Elias et al. Elaboração de massa alimentícia mista fresca tipo macarrão com substituição parcial da farinha de trigo (*triticum durum*) por farinha de casca da jabuticaba (*myrciaria cauliflora berg*). 2022.
- ALBUQUERQUE, U. P. de et al. Caatinga Revisited: Ecology and Conservation of an Important Seasonal Dry Forest. **The Scientific World Journal**, [s.l.], v. 2012, p.1-18, 2012.
- AL-SNAFI, Ali Esmail. Arabian medicinal plants with anti-inflammatory effects-plant based review (part 1). **Journal of Pharmacy**, v. 8, n. 7, p. 55-100, 2018.
- BANERJEE, Aditya; ROYCHOUDHURY, Aryadeep. Effect of salinity stress on growth and physiology of medicinal plants. In: **Medicinal Plants and Environmental Challenges**. Springer, Cham, 2017. p. 177-188.
- BATIHA, Gaber El-Saber et al. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, 2020.
- BILLACRÊS, Máximo Alfonso Rodrigues et al. A cadeia produtiva na Gestão da Inovação da Biotecnologia: o camu-camu (*Myrciaria dubia* HBK) no Amazonas. 2020.
- BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical pharmacology**, p. 114147, 2020.
- BJARNASON, Ingvar et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Gastroenterology**, v. 154, n. 3, p. 500-514, 2018.
- BLANCO, Lilian; THIAGARAJAN, Thippi. Ethno-botanical study of medicinal plants used by the Yucatec maya in the northern district of Belize. **International Journal of Herbal Medicine**, v. 5, p. 33-42, 2017.
- BONDANCIA, Thalita J. et al. A new approach to obtain cellulose nanocrystals and ethanol from eucalyptus cellulose pulp via the biochemical pathway. **Biotechnology progress**, v. 33, n. 4, p. 1085-1095, 2017.

BORGES, Cristine Vanz et al. Medicinal plants: Influence of environmental factors on the content of secondary metabolites. In: **Medicinal Plants and Environmental Challenges**. Springer, Cham, 2017. p. 259-277.

CAI, Jie; SUN, Lulu; GONZALEZ, Frank J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. **Cell Host & Microbe**, v. 30, n. 3, p. 289-300, 2022.

CASTANHEIRA, Fernanda VS; KUBES, Paul. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 133, n. 20, p. 2178-2185, 2019.

CERAVOLO, I. P. et al. *Aspidosperma pyriformis*, a medicinal plant from the Brazilian caatinga, displays a high antiplasmodial activity and low cytotoxicity. **Malaria Journal**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-11, 26 nov. 2018.

CHEN, Shujuan et al. A review of the ethnobotanical value, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of *Tussilago farfara* L.(coltsfoot). **Journal of Ethnopharmacology**, p. 113478, 2020.

CHOUBIN, B. et al. An ensemble forecast of semi-arid rainfall using large-scale climate predictors. **Meteorological Applications**, v. 24, n. 3, p. 376-386, 2017.

CHRISTENHUSZ, Maarten JM; BYNG, James W. The number of known plants species in the world and its annual increase. **Phytotaxa**, v. 261, n. 3, p. 201-217, 2016.

CLEFF, Marlete B. et al. Toxicidade pré-clínica em doses repetidas do óleo essencial do *Origanum vulgare* L.(Orégano) em ratas Wistar. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 704-709, 2008.

COSTA, Wendeo Kennedy et al. Essential oil from *Eugenia stipitata* McVaugh leaves has antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities without showing toxicity in mice. **Industrial Crops and Products**, v. 144, p. 112059, 2020.

DA SILVA, José Maria Cardoso; LEAL, Inara R.; TABARELLI, Marcelo (Ed.). **Caatinga: the largest tropical dry forest region in South America**. Springer, 2018.

DE AZEVEDO, Maycow Marcos L. et al. Lupane triterpenoids, antioxidant potential and antimicrobial activity of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg. **Natural product research**, v. 33, n. 4, p. 506-515, 2019.

DE OLIVEIRA, Luciana Mouta et al. Chemical characterization of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd) fruit. **Food chemistry**, v. 248, p. 247-252, 2018.

DE SÁ-FILHO, Geovan Figueirêdo 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-e140101321096, 2021.

DEYNO, Serawit et al. Acute and sub-acute toxicity of *Echinops kebericho* decoction in rats. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

DONADO-PESTANA, Carlos M. et al. Polyphenols from Brazilian native Myrtaceae fruits and their potential health benefits against obesity and its associated complications. **Current opinion in food science**, v. 19, p. 42-49, 2018.

FELLNER, Robert C.; TERRYAH, Shawn T.; TARRAN, Robert. Inhaled protein/peptide-based therapies for respiratory disease. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 3, p. 1-5, 2016.

FLORA do Brasil 2020. 2018. Jardim Botânico do Rio de Janeiro.. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em: 20 mar. 2023.

FREITAS, Camila AB et al. Análise multivariada da composição mineral de frutos de camu-camu (*Myrciaria dubia*). 2019.

GARCÍA, Yesenia Mendoza et al. Caracterização de diferentes acessos de *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg pelo perfil cromatográfico de voláteis. 2021.

GARCÍA, Yesenia Mendoza et al. Optimization of extraction and identification of volatile compounds from *Myrciaria floribunda*. **Revista Ciência Agronômica**, v. 52, 2021.

GOVAERTS, Rafaël et al. **World checklist of Myrtaceae**. Royal Botanic Gardens, 2008.

GUAN, Tong et al. Self-assembling peptide-based hydrogels for wound tissue repair. **Advanced Science**, v. 9, n. 10, p. 2104165, 2022.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.667-679, 2010.

HACKE, Ana Carolina Mendes et al. Avaliação das propriedades biológicas de extratos e compostos de duas espécies de plantas medicinais. 2021.

HAKAMADA, Rodrigo et al. Biomass production and potential water stress increase with planting density in four highly productive clonal Eucalyptus genotypes. **Southern Forests: A Journal of Forest Science**, v. 79, n. 3, p. 251-257, 2017.

HAMIDZADEH, Kajal et al. Macrophages and the recovery from acute and chronic inflammation. **Annual review of physiology**, v. 79, p. 567-592, 2017.

HARTUNG, Thomas. Evolution of toxicological science: the need for change. **International Journal of Risk Assessment and Management**, v. 20, n. 1-3, p. 21-45, 2017.

HUSSEIN, Rehab A.; EL-ANSSARY, Amira A. Plants secondary metabolites: the key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. **Herbal medicine**, v. 1, p. 13, 2019.

JIE, Chen; CRAVEN, Lyn A. Taxonomic notes on some Myrtaceae of China. **Harvard Papers in Botany**, v. 11, n. 1, p. 25-28, 2006.

JUVIK, O. et al. Non-Polar Natural Products from *Bromelia laciniosa*, *Neoglaziovia variegata* and *Encholirium spectabile* (Bromeliaceae). **Molecules**, [s.l.], v. 22, n. 9, p.1-13, 6 set. 2017. MDPI AG.

LESSA, Thainá et al. Known unknowns: Filling the gaps in scientific knowledge production in the Caatinga. **Plos one**, v. 14, n. 7, p. e0219359, 2019.

LIZCANO, LJ ; BAKKALI, F .; RUIZ-LARREA, MB ; RUIZ-SANZ, JI. Atividade antioxidante e teor de polifenóis de extratos aquosos de plantas da Amazônia colombiana com uso medicinal **Food Chem**. 2010, 119, 1566 - 1570

LOURENÇO, A. R. DE L.; BARBOSA, M. R. DE V. Myrtaceae em restingas no limite norte de distribuição da Mata Atlântica, Brasil. *Rodriguésia*, v. 63, n. 2, p. 373-393, 2012.

Ministério do Meio Ambiente - MMA. Caatinga. 2012. Disponível em: Acesso em: 12 de julho de 2021.

MOURA, Osvanda Silva et al. Herbário COOE: Importância como ferramenta de estudo e conservação da biodiversidade vegetal de Rondônia. **EDUCamazônia**, v. 26, n. 1, p. 183-199, 2021.

MUÑOZ, Luis E. et al. Missing in action—the meaning of cell death in tissue damage and inflammation. **Immunological reviews**, v. 280, n. 1, p. 26-40, 2017.

NDHLALA, Ashwell R. et al. Toxicology of some important medicinal plants in southern Africa. **Food and chemical toxicology**, v. 62, p. 609-621, 2013.

OLIVEIRA BERNARDES, Carolina et al. Transferability of Psidium microsatellite loci in Myrteae (Myrtaceae): a phylogenetic signal. **Euphytica**, v. 214, n. 7, p. 1-11, 2018.

Organization for Economic Cooperation and Development, 2001. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Guideline: Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris.

Organization for Economic Cooperation and Development, 2008. OECD. Guideline 407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. 2008.

PAHWA, Roma et al. Chronic inflammation. 2018.

PAULO FARIAS, David et al. A critical review of some fruit trees from the Myrtaceae family as promising sources for food applications with functional claims. **Food chemistry**, v. 306, p. 125630, 2020.

QUEIROZ, Luciano Paganucci; RAPINI, Alessandro; GIULIETTI, Ana Maria. **Towards greater knowledge of the Brazilian Semi-arid Biodiversity**. Brasília: Ministério da Ciência e Tecnologia, 2006.

RAMALHO, M. F. de J. L. A fragilidade ambiental do Nordeste brasileiro: o clima semiárido e as imprevisões das grandes estiagens. **Sociedade e Território**, Natal, v. 25, n. 2, p.104-115, jul/dez. 2013.

RANG, et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 8ª edição. Elsevier Brasil, 2016.

RIBEIRO, D.A. et al. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s.l.], v. 16, n. 4, p.912-930, dez. 2014.

RUFINO, Maria do Socorro Moura et al. Propriedades funcionais de frutas tropicais brasileiras não tradicionais. 2008.

SALEHI, Bahare et al. Cucurbits plants: A key emphasis to its pharmacological potential. **Molecules**, v. 24, n. 10, p. 1854, 2019.

SANTOS, D. T.; VEGGI, P. C.; MEIRELES, M. A. A. Extraction of antioxidant compounds from Jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) skins: Yield, composition and economical evaluation. *Journal of Food Engineering*, v. 101, n. 1, p. 23-31, 2010.

SANTOS, Izabelly Bianca da Silva et al. Antioxidant action and in vivo anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Myrciaria floribunda* fruit peels: possible involvement of opioidergic system. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2020, 2020.

SANTOS, Leonardo da Silva et al. Compilação de dados de composição nutricional e quimiotaxonomia de espécies da família myrtaceae por UPLC-MS acoplada à quimiometria. 2019.

SANTOS, M. O. et al. The conservation of native priority medicinal plants in a Caatinga area in Ceará, northeastern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], p.1-11, 23 out. 2017.

SARSENOVA, Madina et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, p. 11592, 2021.

SERAGLIO, Siluana Katia Tischer et al. Nutritional and bioactive potential of Myrtaceae fruits during ripening. **Food chemistry**, v. 239, p. 649-656, 2018.

SERRA, Mariana Barreto et al. From inflammation to current and alternative therapies involved in wound healing. **International Journal of Inflammation**, v. 2017, 2017.

SHENKIN, Alexander et al. The world's tallest tropical tree in three dimensions. **Frontiers in Forests and Global Change**, v. 2, p. 32, 2019.

SHIH, Meng-Ling; MORGAN, John A. Metabolic flux analysis of secondary metabolism in plants. **Metabolic engineering communications**, v. 10, p. e00123, 2020.

SILVA IGNACIO, Luís Henrique; DE ALMEIDA SANTOS, Pedro Eduardo; DUARTE, Carlos Antonio Ribeiro. An experimental assessment of *Eucalyptus urosemense* energy potential for biomass production in Brazil. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v. 103, p. 361-369, 2019.

SILVA PEREIRA, Maria das Graças; COELHO-FERREIRA, Márlia. Uso e diversidade de plantas medicinais em uma comunidade quilombola na Amazônia Oriental, Abaetetuba, Pará. **Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)**, v. 7, n. 3, p. 57-68, 2017.

SILVA, Adaltró José Araújo. POTENCIALIDADES MEDICINAIS DE *Jatropha gossypifolia* E *Cnidocolus phyllacanthus*. **Cadernos Macambira**, v. 5, n. 1, p. 17-18, 2020.

SILVA, Natália Cristina Sousa et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **Únicas cadernos acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

SILVA, Wyslaine Larissa Almeida Santos Rocha et al. Avaliação mutagênica de infusões de folhas de *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg. E *Eugenia uniflora* L. por meio do teste de *Allium cepa* L. 2019.

SILVEIRA, Flávio Trevizoli et al. Caracterização citogenética em duas espécies do gênero *Myrciaria*. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 6, n. 2, p. 327-333, 2006.

SOBRAL, M. et al. Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/listaBrasil/PrincipalUC/PrincipalUC.do;jsessionid=DDB08D6CFAB5526FFE4F9DF82FE323A4>. Acesso em: 18 janeiro 2023

SOEHNLEIN, Oliver et al. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 248-261, 2017.

SOUSA, Rodrigo Francisco; OLIVEIRA, Ykaro Richard; CALOU, Iana Bantim Felício. Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. 2018.

STEWART, Darryl; NICHOL, Alistair. Inflammation, immunity and allergy. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 19, n. 10, p. 534-539, 2018.

SUGIMOTO, Michelle A. et al. Mediators of the resolution of the inflammatory response. *Trends in Immunology*, v. 40, n. 3, p. 212-227, 2019.

TABARELLI, Marcelo et al. Caatinga: legado, trajetória e desafios rumo à sustentabilidade. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 25-29, 2018.

TARIQ, A. et al. Ethnopharmacology and toxicology of Pakistani medicinal plants used to treat gynecological complaints and sexually transmitted infections. **South African Journal of Botany**, v. 114, p. 132-149, 2018.

TEIXEIRA, Nayane et al. Edible fruits from Brazilian biodiversity: A review on their sensorial characteristics versus bioactivity as tool to select research. **Food research international**, v. 119, p. 325-348, 2019.

TONKENS, Ross. An overview of the drug development process. **Physician executive**, v. 31, n. 3, p. 48, 2005.

TULER, Amélia Carlos et al. *Psidium pulcherrimum* (Myrtaceae, Myrteae), a new species from Bahia, Brazil. **Brittonia**, v. 72, p. 57-61, 2020.

UGWAH-OGUEJIOFOR, Chinenye Jane et al. Acute and sub-acute toxicity of aqueous extract of aerial parts of *Caralluma dalzielii* NE Brown in mice and rats. **Heliyon**, v. 5, n. 1, p. e01179, 2019.

VIEIRA, Rita Marcia DSP et al. Desertification risk assessment in Northeast Brazil: Current trends and future scenarios. **Land Degradation & Development**, v. 32, n. 1, p. 224-240, 2021.

VIEIRA, Roberto Fontes et al. **Frutas nativas da região Centro-Oeste do Brasil**. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica, 2010.

VON WETTBERG, Eric; DAVIS, Thomas M.; SMÝKAL, Petr. Wild Plants as Source of New Crops. **Frontiers in Plant Science**, v. 11, p. 1426, 2020.

WILSON, P. G. The families and genera of vascular plants flowering plants. **Eudicots: Sapindales, Cucurbitales, Myrtaceae**, v. 10, 2011.

XU, Jiao et al. Acute and subacute toxicity study of 1, 8-cineole in mice. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 7, n. 4, p. 1495, 2014.

YATOO, Mohd et al. Anti-inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders-a review. **Recent patents on inflammation & allergy drug discovery**, v. 12, n. 1, p. 39-58, 2018.

ZIPSER, Carl M. et al. Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: evidence from clinical trials. **The Lancet Neurology**, 2022.