6º CONGRESSO INTERNACIONAL EM SAÚDE CISaúde
Vigilância em Saúde: Ações de Promoção, Prevenção, Diagnóstico e Tratamento

Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE NECTANDRA MEGAPOTAMICA (CANELA-PRETA)[1]

Helanio Veras Rodrigues[2], Berta Maria Heinzmann[3], Anelise Levay Murari[4]

[1] Pesquisa de Doutorado
[2] Aluno do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), helanioveras@hotmail.com
[3] Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Farmácia Industrial, UFSM, berta.heinzmann@gmail.com
[4] Doutora em Farmacologia, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Hospital Universitário de Santa Maria, anelise.murari@ufsm.br

Resumo

Introdução: *Nectandra megapotamica* popularmente conhecida como canela-preta é uma espécie arbórea pertencente à Lauraceae e utilizada na medicina popular, como analgésico, antirreumático, calmante e no tratamento de abscessos, gripes e tosses. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática a cerca das atividades farmacológicas descritas na literatura para esta espécie vegetal. **Resultado:** As bases de dados utilizadas foram Bireme, Scielo e Lilacs, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, utilizando como descritores o nome e sinonímias botânicas. Foram identificados 317 trabalhos, dentre eles 18 cumpriam os critérios de inclusão. **Conclusão:** Conforme revisão sistemática extratos de cascas e folhas que são utilizados na medicina popular vêm sendo alvo de estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*. *N. megapotamica* apresenta as atividades leishmanicida, antimalárica, antifúngica, antioxidante, analgésica, sedativa leve, citotoxicidade seletiva, anti-inflamatória, antimicrobiana, antihemolítica e anticoagulantes descritas.

Introdução

A família Lauraceae apresenta-se amplamente distribuída através das regiões tropicais e subtropicais do planeta, sendo formada por 49 gêneros e 2.500 - 3.000 espécies. Nesta família, o óleo essencial é armazenado em células secretoras parenquimáticas diferenciadas, que podem ser encontradas na folha, na casca e no lenho (SIMÕES; SPITZER, 2004).

Nectandra Rol. ex Rottb. é um dos mais importantes gêneros da Lauraceae em número de espécies, sendo conhecidas 114 e, destas, 43 são brasileiras. O gênero é composto por árvores monóicas de folhas peninérveas alternas, raramente opostas e subopostas (BAITELLO et al.,

2003). O gênero é caracterizado pela presença de alcaloides dos grupos benzilquinolínico (BOHLKE et al., 1996), aporfínico e indólico, lignanas tetraidrofurânicas (SILVA FILHO et al., 2004a) e neolignanas (COY et al., 2009), monoterpenoides e sesquiterpenoides (GOTTLIEB et al., 1981).

Espécies de *Nectandra* são empregadas na medicina popular por suas propriedades digestivas, diuréticas, antirreumáticas e analgésicas (PIO-CORRÊA, 1984). Algumas espécies já foram estudadas e demonstraram propriedades antitumoral (MORENO et al., 1993), relaxante muscular (SLISH et al., 1999), antimalárica (BOHLKE et al., 1996), antioxidante (RIBEIRO et al., 2005), anti-inflamatória (SILVA FILHO et al., 2004b) e antifúngica (SLISH et al., 1999; GARCEZ et al., 2009).

Nectandra megapotamica (Spreng.) Mez é uma arbórea que apresenta ampla distribuição nas florestas nativas do Rio Grande do Sul, sendo conhecida popularmente como canela-louro, canela-preta, canela-ferrugem e canela-fedorenta (TONINI; FINGER; SCHNEIDER, 2003). Apresenta como sinonímias botânicas *N. briquetti* Hassl., *N. membranacea* (Spreng.) Hassl., *N. membranacea* fo. *floribunda* Hassl., *N. membranacea* var. *saligna* (Nees) Hassl., *N. racemifera* Meisn., *N. saligna* Nees, *N. saligna* var. *obscura* Meisn., *N. tweediei* (Meisn.) Mez, *Oreodaphne tweediei* Meisn., *O. tweediei* var. *cymulosa* Meisn., *Strychnodaphne suaveolens* Griseb. e *Tetranthera megapotamica* Spreng. (TROPICOS.ORG, 2012).

O uso etnofarmacológico desta espécie dá-se, principalmente, como analgésico, antirreumático (SILVA FILHO et al., 2008), sendo o chá de folhas
N. megapotamica usado como calmante e no tratamento de gripes e tosses. Já a casca desfiada e aquecida é utilizada para o tratamento de abscessos (ALVES et al., 2008). Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática a cerca das atividades farmacológicas descritas na literatura para esta espécie vegetal.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos publicados sobre a composição e atividades farmacológicas de *Nectandra megapotaminca* (Spreng.) Mez., sem limites de data de publicação dos estudos, ou seja, envolvendo todo o período disponível pelo conjunto de base de dados utilizados: Bireme, Scielo e Lilacs, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science. As buscas eletrônicas foram realizadas no período de março de 2012 a dezembro de 2018. Os critérios de inclusão foram artigos originais, teses e dissertações que respondessem a questão norteadora dessa revisão, disponíveis na íntegra, publicados em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram publicações de eventos. Os descritores utilizados foram *Nectandra megatopamica* e suas sinonímias botânicas. Todos os resumos dos artigos identificados na busca foram avaliados

observando se preenchiam ou não os critérios de inclusão. Aqueles selecionados foram analisados integralmente segundo as variáveis estudadas: parte do vegetal, tipo de extrato, atividade farmacológica, espécie animal de experimentação, concentrações/doses testadas e o ano de publicação.

Resultados

As buscas eletrônicas resultaram em um total de 317 trabalhos. Foram selecionados 18 (5,68%) segundo os critérios adotados. A seguir segue a descrição dos estudos incluídos.

Estudos fitoquímicos de extratos etanólicos desta espécie mostraram a presença de sesquiterpenoides, fenilpropanoides e flavonoides nas cascas e folhas (GARCEZ et al., 2009) e outras classes de compostos fitoquímicos como as lignanas tetraidrofurânicas nas folhas (SILVA FILHO et al., 2004a) e alcaloides indólicos nas cascas (SMITH, 1977), entretanto estes compostos isolados não tiveram atividades farmacológicas avaliadas.

Alguns estudos, avaliando atividades biológicas e farmacológicas desta espécie, já foram realizados. Para o extrato hidroalcoólico de cascas de *N. megapotamica*, é relatada fraca atividade leishmanicida e antimalárica. Já as lignanas isoladas (machilina G e veranguesina) apresentaram melhor atividade contra *Leishmania donovani*. Outro componente presente no extrato, a calopeptina, também presente no extrato etanólico de folhas, demonstrou boa atividade contra *Plasmodium falciparum*. Tanto os extratos como as substâncias isoladas não apresentaram citotoxicidade nas concentrações testadas (SILVA FILHO et al., 2004a; SILVA FILHO et al., 2008). Do extrato hidroalcoólico de cascas foi isolada α-asarona, que demonstrou atividade no teste de constrição abdominal em ratos. Também isolados das cascas, a galgravina e a veraguensina apresentaram melhores resultados no ensaio de edema de pata em ratos (SILVA FILHO et al., 2004b).

Testes de atividade antioxidante (nos ensaios com 2,2-difenil-picrilidrazila [DPPH] e β-caroteno) e antifúngica (por microdiluição) foram realizados, utilizando substâncias de estrutura aromática isoladas do extrato etanólico de cascas do caule de *N. megapotamica*. A epicatequina apresentou significativa atividade antioxidante em ambos os ensaios e outras substâncias isoladas foram ativas frente às cepas dos gêneros *Candida* e *Cryptococcus*. Os fenilpropanoides isolados do extrato etanólico de cascas do caule (isoelemicina) e de folhas também apresentaram atividade antioxidante (GARCEZ et al., 2009).

O extrato etanólico das cascas de *N. megapotamica*, administrado por via intraperitoneal em ratas fêmeas em três concentrações diferentes (75, 112,5 e 300 mg kg^{-1}), produziu um efeito analgésico significativo quando comparado à dipirona (60 mg kg^{-1} i.p.). Entretanto, não foi significativo

quando comparado à morfina (4 mg kg^{-1}), sugerindo que o extrato aumenta o limiar da dor (NOVAES et al., 1998).

Do extrato metanólico de cascas *N. megapotamica* também foram isoladas lignanas tetraidrofurânicas, das quais as nectandrina A, veraguensina e galgravina apresentaram atividade contra a as células da leucemia humana (HL60) nas CI_{50} de 14,2, 16,9 e 16,5 µg mL^{-1}, respectivamente. Estes compostos são capazes de produzir danos na membrana plasmática e mitocôndrias, podendo assim relacionar-se com a via apoptótica intrínseca (PONCI et al., 2015).

Em estudo sobre variação circadiana e sazonal do OE extraído de folhas de *N. megapotamica,* não foi detectada diferença entre as amostras, sendo o constituinte majoritário o α-bisabolol (ROMOFF et al., 2010). Este constituinte apresentou atividade anti-inflamatória (KAMATOU; VILJOEN, 2010), antitumoral (SILVA et al., 2010) e antimicrobiana (POPOVIĆ et al., 2010). Em outro estudo, realizado com três indivíduos e avaliando variabilidade sazonal, observou-se uma variação qualitativa no OE de folhas, sendo α-santaleno (17,42%) e β-santaleno (9,23%) os majoritários em dois indivíduos e muurola-4,10-(14), dien-1-β-ol (23,09%) e δ–elemeno (11,16%) de um terceiro indivíduo analisado. Para o OE obtido de galhos foram observadas variações quali e quantitativas ao se analisar diferentes indivíduos, sendo que no indivíduo 1 os consitituintes majoritários foram 5-iso-cedranol (12,07%) e α–muurolol (11,28%); no indivíduo 2 α–bisabolol (13,19%) e 5-iso-cedranol (10,3%); enquanto que no indivíduo 3 predominou o α–muurolol (43,04%) (BRITO, 2009).

Em um trabalho comparando a composição química do OE obtido de folhas jovens e velhas de *N. megapotamica* não foi verificada variação qualitativa. Os constituintes majoritários foram biciclogermacreno, α- e β-pineno e germacreno D em ambos os óleos, mas a concentração das substâncias apresentou variação de acordo com o estágio de desenvolvimento de folhas e sazonalidade (AMARAL et al., 2015). Ambos os óleos deste mesmo estudo apresentaram atividade sedativa leve na concentração de 30 µL L^{-1} e anestésica em concentrações acima de 150 µL L^{-1} em robalos-peva (*Centropomus parallelus*). Entretanto, o OE obtido de folhas velhas não foi eficaz para prevenir o estresse gerado pelo manuseio e transporte desta espécie (TONDOLO, 2011; TONDOLO et al., 2013).

No trabalho de Apel et al. (2006) o OE de folhas de *N. megapotamica*, na concentração de 3.125 µL mL^{-1}, inibiu o crescimento de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) em 71%, de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) em 51% e *Escherichia coli* (ATCC 25922) em 20%, sendo inativo contra a *Candida albicans* (ATCC 10231). Outros ensaios realizados no mesmo trabalho demonstraram atividade anti-inflamatória e antitumoral na concentração de 0,25 µL mL^{-1}, com citotoxicidade seletiva para células de câncer de próstata e mieloma múltiplo para o mesmo OE.

Os OEs das folhas e das cascas de *N. megapotamica* nas concentrações de 100 mg L^{-1} apresentaram atividade contra larvas de Coenagrionidae, sendo as mortalidades de 20% e 60%, respectivamente, após o período de 19 horas de exposição. Entretanto, estes resultados não tornam o uso destes OEs viáveis como larvicidas em sistemas de aquicultura (SILVA et al., 2014).

A composição química do OE *N. megapotamica* foi caracterizado durante diferentes estados

vegetativos e em todos foi encontrado predomínio de monoterpenoides (21,0-31,7%) e sesquiterpenoides (58.5-68.9%). Os extratos obtidos da coleta do outono demonstraram melhor atividade contra o veneno de *Bothrops diporus*. O OE e extrato aquoso apresentaram atividade inibitória da ação hemolítica e o extrato hexânico inibição da ação pró-coagulante desse veneno (TORRES et al. 2014).

Discussão

As folhas e cascas são os farmacógenos utilizados na medicina popular (ALVES et al., 2008) e os estudos farmacológicos utilizam extratos obtidos destes. Não foram encontrados estudos sobre as flores, frutos e raízes. O isolamento de constituintes foi realizado por alguns autores, entretanto geralmente são empregados extratos brutos para a avaliação das atividades. A falta de caracterização dos constituintes responsáveis pela atividade farmacológica dificulta o desenvolvimento de produtos fitoterápicos. Também não há evidências de estudos clínicos com extratos de *N. megapotamica*.

Extratos de diferentes polaridades: aquoso (TORRES et al. 2014), hidroalcoólico (SILVA FILHO et al., 2004b), metanólico (PONCI et al., 2015), etanólico (NOVAES et al., 1998; SILVA FILHO et al., 2004a; SILVA FILHO et al., 2008; GARCEZ et al., 2009), óleo essencial (APEL et al., 2006; TONDOLO et al., 2011; TONDOLO et al., 2013; SILVA et al., 2014; TORRES et al. 2014; AMARAL et al., 2015) e hexânico (TORRES et al. 2014) já foram estudados. As espécies animais variam nos estudos, bem como as doses e concentrações administradas. Quanto à atividade antimicrobiana carecem estudos realizados em cepas de isolados clínicos, que geralmente apresentam maior resistência.

Estudos indicaram variação química dos óleos essenciais conforme a sazonalidade e variação circadiana (ROMOFF et al., 2010; AMARAL et al., 2015), sugerindo que outros extratos também possam sofrer variação.

Conclusão

Extratos de cascas e folhas de *N. megapotamica* que são utilizados na medicina popular vem sendo alvo de estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*. Conforme revisão sistemática *N. megapotamica* apresenta as atividades leishmanicida, antimalárica, antifúngica, antioxidante,

analgésica, sedativa leve, citotoxicidade seletiva, anti-inflamatória, antimicrobiana, antihemolítica e anticoagulantes descritas.

Palavras-chave: farmacologia; produtos naturais; Lauraceae; etnofarmacologia.

Referências

ALVES, E. O. et al. Levantamento etnobotânico e caracterização de plantas medicinais em fragmentos florestais de Dourados-MS. **Ciência Agrotécnica**, v. 32, p. 651-658, 2008.

AMARAL, L. P. **Caracterização química e avaliação biológica de óleo essencial de *Nectandra megapotamica* (Spreng.) Mez.** 2014. 130f. Tese (Doutorado em Engenharia Florestal). Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.

AMARAL, L. P. et al. Seasonal influence on the essential oil production of *Nectandra megapotamica* (Spreng.) Mez. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 58, p. 12-21, 2015.

APEL, M. A. et al. Screening of the biological activity from essential oils of native species from Atlantic rain forest (São Paulo - Brazil). **Pharmacologyonline**, v. 3, p. 376-383, 2006.

BAITELLO, J. B. et al. Lauraceae. In: WANDERLEI, M. G. L.; SHEPHERD, G. J.; GIULIETTI. A. M.; MELHEM, T. S. **Flora fanerogamica do Estado de São Paulo**. São Paulo: Editora Rima. v. 3. p. 149-223. 2003.

BOHLKE, M. et al. Costaricine, a new antiplasmodium bisbenzylisoquinoline alkalid from *Nectandra salicifolia* truk bark. **Journal of Natural Products**, v. 59, p. 576-579, 1996.

BRITO, A. F. R. **Análise de variação sazonal e das atividades antifúngica e antimicrobiana em óleos essenciais de *Ocotea porosa* (Nees) Barroso e *Nectandra megapotamica* (Spreng.) Mez**. 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química Fundamental, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

COY, E. D. et al. COX, LOX and platelet aggregation inhibitory properties of Lauraceae neolignans. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, p. 6922- 6925, 2009.

GARCEZ, F. R. et al. Fenilpropanóides e outros constituintes bioativos de *Nectandra megapotamica*. **Química Nova**, v. 32, p. 407-411, 2009.

GOTTLIEB, O. et al. Óleos essenciais da Amazônia VII. **Acta Amazonica,** v. 11, p. 143-148, 1981.

KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A Review of the application and pharmacological properties of α-bisabolol and α-bisabolol-rich oils. **Journal of the American Oil Chemists Society**, v. 87, p. 1-7, 2010.

MORENO, P. R. H. et al. Chemical constituents and antitumor activity of *Nectandra grandiflora*. **International Journal of Pharmacognosy**, v. 31, p. 189-192, 1993.

NOVAES, A. C.; ANDRADE E SILVA, M. L.; BASTOS, J. K. Avaliação da atividade analgesica do extrato hidroalcoólico das cascas de *Nectandra megapotamica*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 79, p. 17-19, 1998.

PIO-CORRÊA, M. **Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984.

PONCI, V. et al. Neolignans from *Nectandra megapotamica* (Lauraceae) display *in vitro* cytotoxic activity and induce apoptosis in leukemia cells. **Molecules**, v. 20, p. 12757-12768, 2015.

POPOVIĆ, V. et al. Essential oil from the underground parts of *Laserpitium zernyi:* potential source of alpha-bisabolol and its antimicrobial activity. **Natural Product Communications**, v. 5, p. 307-310, 2010.

SLISH. D. F. et al. Ethnobotany in the search for vasoactive herbal medicines. Journal of Ethnopharmacology, v. 66, p. 159-165, 1999..

SILVA FILHO, A. A. et al. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of *Nectandra megapotamica* (Lauraceae) in mice and rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, p. 1179-1184, 2004b.

SILVA FILHO, A. A. et al. Tetrahydrofuran lignans from *Nectandra megapotamica* with trypanocidal activity. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 42-45, 2004a.

SILVA FILHO, A. A. *In vitro* antileishmanial and antimalarial activities of tetrahydrofuran lignans isolated from *Nectandra megapotamica* (Lauraceae). **Phytotherapy Research**, v. 22, p. 1307-1310, 2008.

SILVA, A. P. da et al. Antitumor activity of (-)-α-bisabolol based thiosemicarbazones against human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 2987-2993, 2010.

SILVA, D. T. et al. Larvicidal activity of Brazilian plant essential oils against Coenagrionidae larvae. **Journal of Economic Entomology**, v. 10, p. 1713-1720, 2014.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.) **Farmacognosia:** da planta ao medicamento**.** 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFGRS/Editora da UFSC, 2004. p. 537-556.

SMITH, T. A. Tryptamine and related compounds in plants. **Phytochemistry**, v. 16, p. 171-175, 1977.

ROMOFF, P. et al. Chemical composition of volatile oils from leaves of *Nectandra megapotamica* Spreng. (Lauraceae). **Química Nova**, v. 33, p. 1119-1121, 2010.

TONDOLO, J. S. M et al. Anesthesia and transport of fat snook *Centropomus parallelus* with the essential oil of *Nectandra megapotamica* (Spreng.) Mez. **Neotropical Ichthyology**, v. 11, p. 667-674, 2013.

TONDOLO, J. S. M. **Atividade anestésica em robalos-peva (*Centropomus parallelus)* e caracterização química do óleo essencial das folhas de *Nectandra megapotamica* (Spreng.) Mez (Lauraceae)**. 2011. 75f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal de santa Maria, Santa Maria, 2011.

TONINI, H.; FINGER, C. A. G.; SCHNEIDER, P. R. O crescimento da *Nectandra megapotamica* Mez., em floresta nativa na depressão central do Estado do Rio Grande do Sul. **Ciência Rural**, v. 33, p. 85-90, 2003.

TROPICOS. ORG. **Missouri Botanical Garden:** *Nectandra megapotamica*. Disponível em: . Acesso em: 14 mai. 2012