

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Doutorado

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA
FLORA MARANHENSE COMO ALTERNATIVA E/OU
COMPLEMENTO TERAPÊUTICO NA PERDA DE PESO**

CAMILA ARGUELO BIBERG MARIBONDO

São Luís

2021

CAMILA ARGUELO BIBERG MARIBONDO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA
FLORA MARANHENSE COMO ALTERNATIVA E/OU
COMPLEMENTO TERAPÊUTICO NA PERDA DE PESO**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Flavia Maria Mendonça do Amaral

Co-Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcusde Andrade Paes

São Luís

2021

Biberg Maribondo, Camila Arguelo.

ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA
MARANHENSE COMO ALTERNATIVA E/OU COMPLEMENTO TERAPÊUTICO
NA PERDA DE PESO / Camila Arguelo Biberg Maribondo. -
2021.

298 f.

Coorientador(a): Antonio Marcus de Andrade Paes.

Orientador(a): Flavia Maria Mendonça do Amaral.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2021.

1. Etnofarmacologia. 2. Hancornia speciosa. 3. Perda
de peso. 4. Toxicidade. 5. Uso popular. I. Amaral,
Flavia Maria Mendonça do. II. Paes, Antonio Marcus de
Andrade. III. Título.

CAMILA ARGUELO BIBERG MARIBONDO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA
FLORA MARANHENSE COMO ALTERNATIVA E/OU
COMPLEMENTO TERAPÊUTICO NA PERDA DE PESO**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovado em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Flavia Maria Mendonça do Amaral (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes (Co-Orientador)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Agra
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Prof^ª. Dr^ª. Crisálida Machado Vilanova
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof^ª. Dr^ª. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof^ª. Dr^ª. Denise Fernandes Coutinho
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Dedico esta Tese à Deus, que tanto me abençoou até aqui, aos meus pais, ao meu filho, esposo, meus familiares, professores e amigos.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos a Deus, pois colocou em minha vida minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Flavia do Amaral, que após eu receber tantos não para ingressar no doutorado (meu sonho), ela me disse SIM... me amparou, me ensinou e me orientou brilhantemente até aqui. Hoje a considero muito mais que minha professora, uma amiga e um exemplo a ser seguido por mim. Meu eterno muito obrigada!

Estendo meus agradecimentos a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), em especial meu co-orientador (Prof. Dr. Marcus Paes), a todos os funcionários (em especial, Ana Lúcia e Fátima), aos colegas de disciplinas e dos laboratórios (LaFiBioS, LeFisio e LIF) que muito me ajudaram na realização da pesquisa, e a toda Universidade Federal do Maranhão (UFMA), que de maneira incrível me recebeu e que vou levar na minha memória.

Meu agradecimento muito especial aos meus pais, que sempre primaram pela minha maior herança: a educação. Obrigada mãe (Rosa A. Biberg), obrigada pai (Dalmir Biberg) por tudo, por tanto, especialmente por me oferecerem as melhores oportunidades de estudo, por me incentivarem, estarem presentes, ao meu lado sempre e pelo amor incondicional, sou muito grata... Amo muito vocês!

Agradeço também meus irmãos (Lilian e Fábio) que sempre foram minhas referências, que ao lado dos meus cunhados (Ederson e Eneida) me deram meus amores, meus sobrinhos lindos: Juliana, Mariana, João Daniel e Luísa.

E meu profundo agradecimento ao grande amor da minha vida, meu filho Filipe, que chegou quando eu ainda estava na metade do doutorado, mas que só trouxe ainda mais amor, esperança, e que me deu forças para chegar ao final dessa difícil, mas gratificante etapa. E ao meu marido Iago Maribondo, que sempre me incentivou, acreditou em mim e que ao lado do Filipe são hoje significados de amor, família, vida... Obrigada, amo demais vocês!

Agradeço ainda aos meus ex-alunos, colegas de profissão, de laboratório, de doutorado, e para sempre meus amigos: Jéssyca Godinho e Tálison Ferreira; por toda ajuda, apoio e companheirismo que foi essencial do início ao fim dessa jornada, meu muito obrigada!

Tenho que agradecer também aos meus amigos que minha estada em São Luís-MA me deu de presente, que tanto me ajudaram na pesquisa, na vida profissional e pessoal, e que vou levar sempre no coração, obrigada: Maria do Livramento de Paula (Lili), Patrícia Alves,

Elizangela Motta e Luiz Fernando Ramos, vocês são especiais!

E, por fim, gratidão a Deus por todas essas pessoas citadas, e outras tantas que também me ajudaram direta ou indiretamente. Obrigada Deus por colocar pessoas tão maravilhosas em minha vida, serei eternamente grata a todos!

RESUMO

O aumento de peso, é descrito como uma epidemia global, com altas taxas de comorbidades, morbidade e mortalidade associadas. Espécies vegetais podem representar uma fonte de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos para diversos agravos a saúde, desde que seu uso seguro seja certificado cientificamente, por estudos de validação. Assim, o objetivo deste trabalho é validar espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso. Os resultados dessa tese são apresentados em 05 (cinco) capítulos. O capítulo 1 constitui uma revisão dos estudos de toxicidade realizado nas bases *PubMed*, *Scopus*, *GoogleScholar* e *Web of Science*, das espécies vegetais referidas de amplo uso popular no sobrepeso e obesidade em trabalhos etnofarmacológicos, sendo evidenciado que *Annona muricata* L, *Baccharis trimera* (Less) DC, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Cynara scolymus* L. e *Hancornia speciosa* Gomes são espécies frequentemente referidas, mas apesar do amplo uso popular, os parâmetros de eficácia e segurança terapêutica para tal uso como alternativa ou complemento terapêutico no sobrepeso, obesidade e/ou suas comorbidades, ainda não foram totalmente evidenciados; o que deve estimular a Farmacovigilância em Fitoterapia. O capítulo 2 apresenta estudo etnofarmacológico visando investigar o uso de plantas para perda de peso, em área urbana de São Luís, Maranhão, Brasil; realizado com 227 usuários de serviços de saúde públicos de São Luís, comprovando que *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), *Hibiscus sabdariffa* L.(hibisco) e *Baccharis trimera* (Less.) DC (carqueja) foram as espécies mais referidas, mas embora já dispondo de estudos indicando potencial para utilização na perda de peso, não possuem certificação para o uso seguro e racional. Fundamentado em resultados do estudo etnofarmacológico (capítulo 2) *Hancornia speciosa* Gomes (mangaba) foi selecionada para estudo de validação na perspectiva de obtenção de bioproduto. Com isso, o capítulo 3 aborda uma revisão da espécie *Hancornia speciosa*, com ênfase aos aspectos de etnobotânica, etnofarmacologia, atividade biológica, composição química e toxicidade; realizada em bases dedados (*Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Medline*, *Lilacs*, *Web of Science*, *Science Direct*, *PubMed*, *Food and Drugs Administration*) e banco de patentes; sendo evidenciado potencial medicinal da espécie, estimulando a continuidade de estudos farmacológicos e químicos na perspectiva de desenvolvimento de novos fitoterápicos. Assim, os trabalhos experimentais com *Hancornia speciosa* são apresentados no capítulo 4 e capítulo 5. Reconhecendo a interface dos estudos de validação e de padronização de extratos vegetais, o capítulo 4 compreende estudo de padronização dos extratos de *Hancornia speciosa*, com objetivo de investigar as variáveis que influenciam nos extrativos da espécie; sendo realizado com extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* obtidos por diferentes procedimentos extrativos (maceração, maceração assistida por ultrassom, percolação e extração em aparelho de Soxhlet) e relações de hidromódulo (1:10 e 1:15), para avaliação da influência dessas variáveis por análises químicas (teor de polifenóis e flavonoides), físico-químicas (perfil cromatográfico) e biológica *in vitro* (inibição da lipase pancreática); demonstrando que a espécie inibe a atividade da lipase pancreática e apresenta substâncias químicas com propriedade antiobesidade, evidenciando o potencial da espécie na continuidade dos estudos, a serem realizados com extratos padronizados já que os resultados demonstram que procedimentos extrativos e relação de hidromódulo influenciam na qualidade dos extratos, possibilitando contribuição no desenvolvimento tecnológico de bioprodutos como alternativa e/ou complemento terapêutico para perda de peso. Na continuidade do estudo de validação a partir de extratos padronizados de *Hancornia speciosa*, foi realizada investigação da toxicidade subcrônica no tratamento oral com extrato hidroetanólico das folhas de mangaba (doses de 5, 50 e 250 mg/kg durante 15

dias), em modelo *in vivo* (camundongos Swiss), para avaliar a viabilidade de emprego na perda de peso, resultando no capítulo 5, sendo constatado que o tratamento subcrônico com extrato hidroetanólico das folhas de *Hancornia speciosa* é indicativo de toxicidade na dose de 250 mg/kg/dia, com lesões especialmente no fígado e rim, ratificando o risco ao uso indiscriminado da espécie vegetal. Assim, conclui-se que o uso popular de espécies vegetais para perda de peso, representa riscos dada a constatação que predomina a utilização de material vegetal sem certificação de eficácia, segurança e qualidade, parâmetros esses garantidos pelo desenvolvimento dos estudos de validação; comprovando, ainda, que a utilização de extrato ou fitocomplexo de *Hancornia speciosa*, pode não ser segura, mas dado potencial antiobesidade constatado em modelo *in vitro*, os estudos com as substâncias isoladas devem ser continuados, na perspectiva de obtenção de fitofármacos.

Palavras- chave: mangaba, revisão, estudo etnofarmacológico, estudo de padronização, lipase pancreática, toxicidade.

ABSTRACT

Weight gain is described as a global epidemic, with a high worldwide prevalence in recent decades, with high rates of comorbidities, associated morbidity and mortality. Unquestionably, plant species may represent a source of new alternatives and / or therapeutic supplements for several health problems, such as overweight and obesity, but provided that their use is scientifically certified with efforts and resources directed towards the development of validation studies. Thus, the objective of this work is to validate plant species of the Maranhão flora as an alternative and / or therapeutic complement in weight loss. The results of this thesis are presented in 05 (five) chapters. Chapter 1 is a review of the toxicity studies carried out on the bases *PubMed*, *Scopus*, *GoogleScholar* and *Web of Science*, of the plant species referred to as widely used in overweight and obesity in ethnopharmacological studies, showing that *Annona muricata* L, *Baccharis trimera* (Less) DC, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Cynara scolymus* L. and *Hancornia speciosa* Gomes are frequently mentioned species, but despite the widespread popular use, the parameters of efficacy and therapeutic safety for such use as an alternative or therapeutic complement in overweight, obesity and/or its comorbidities, have not yet been fully evidenced; what should stimulate Pharmacovigilance in Phytotherapy. Chapter 2 presents an ethnopharmacological study aiming to investigate the use of plants for weight loss, in an urban area of São Luís, Maranhão, Brazil; conducted with 227 users of public health services in São Luís, proving that *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (green tea), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibiscus) and *Baccharis trimera* (Less.) DC (gorse) were the most referred species, but although they already have studies indicating potential for use in weight loss, they do not have certification for safe and rational use. Based on the results of the ethnopharmacological study (chapter 2) *Hancornia speciosa* Gomes (mangaba) was selected for a validation study from the perspective of obtaining a bioproduct. Thus, chapter 3 addresses a review of the species *Hancornia speciosa*, with an emphasis on aspects of ethnobotany, ethnopharmacology, biological activity, chemical composition and toxicity; carried out in databases (*Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Medline*, *Lilacs*, *Web of Science*, *Science Direct*, *PubMed*, *Food and Drugs Administration*) and patent database; being evidenced medicinal potential of the species, stimulating the continuity of pharmacological and chemical studies in the perspective of development of new phytotherapies. Thus, the experimental works with *Hancornia speciosa* are presented in chapter 4 and chapter 5. Recognizing the interface of the studies of validation and standardization of plant extracts, chapter 4 comprises a study of standardization of extracts of *Hancornia speciosa*, with the objective of investigating the variables that influence the extracts of the species being carried out with hydroethanolic extracts of the leaves of *Hancornia speciosa* obtained by different extractive procedures (maceration, maceration assisted by ultrasound, percolation and extraction in a Soxhlet apparatus) and hydromodule relationships (1:10 and 1:15), to evaluate the influence of these variables by chemical analysis (content of polyphenols and flavonoids), physical-chemical (chromatographic profile) and biological in vitro (inhibition of pancreatic lipase); demonstrating that the species inhibits the activity of pancreatic lipase and presents chemical substances with anti-obesity property, evidencing the potential of the species in the continuity of the studies, to be carried out with standardized extracts since the results demonstrate that extractive procedures and hydromodule ratio influence the quality of the extracts enabling contribution to the technological development of bioproducts as an alternative and/ or therapeutic complement for weight loss. In the continuation of the validation study from standardized extracts of *Hancornia speciosa*, an investigation of sub chronic toxicity in the oral treatment with hydroethanolic extract of mangaba leaves (doses of 5, 50 and 250 mg/ kg for 15

days) was carried out, in an inpatient model. live (Swiss mice), to evaluate the viability of employment in weight loss, resulting in chapter 5, being found that the sub chronic treatment with hydroethanolic extract of the leaves of *Hancornia speciosa* is indicative of toxicity at a dose of 250 mg/kg/day, with lesions especially in the liver and kidney, confirming the risk of indiscriminate use of the plant species. Thus, it is concluded that the popular use of plant species for weight loss, represents risks given the finding that predominates the use of plant material without certification of efficacy, safety and quality, parameters guaranteed by the development of validation studies; proving, further, that the use of *Hancornia speciosa* extract or phytocomplex may not be safe, but given the potential anti-obesity found in an in vitro model, studies with isolated substances should be continued, with a view to obtaining phytopharmaceuticals.

Keywords: mangaba, review, ethnopharmacological study, standardization study, pancreatic lipase, toxicity.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT	Alanina aminotransferase
ANS	National supplementary health agency
AST	Aspartato aminotransferase
ATCC	American Type Culture Collection
BMI	Body mass index
C	Catequina
CC	Circunferência da cintura
CF	Number of informants
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DL ₅₀	Dose média letal
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
EC	Epicatequina
EC50	Concentração de eficiência
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Epigalocatequina
ECMD	Vírus da encefalomielite murina
EGC	Epicatequina galato
EGCG	Epigalocatequina galato
EHs	Extratos hidroetanólicos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes
ESI	Ionização electrospray
FAL	Fosfatase alcalina
FRC	Relative Frequency of Citation
GC	Galacetequina
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HEP-2	Células de tumor de laringe humana
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio

HSV	Vírus herpes
IMC	Índice de massa corpórea
IMR- 90	Fibroblastos de pulmão
IPA	Companhia de Pesquisa Agrícola
IT	Ion Trap
IVs	Importance Value
KB	Carcinoma epidermoide nasofaríngeo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAR	Herbário do Maranhão
MS	Espectometria de massa
MSG	L-glutamato monossódico
Nci-H292	Carcinoma muco epidermoide de pulmão
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PMNPC	Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos
RCA	Razão cintura-altura
RCQ	Relação cintura-quadril
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
RMN	Ressância Magnética Nuclear
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UCs	Use Consensus Value
UV	Ultra-violeta
VACV	Vírus vaccinia
VERO	Células normais de rim de macaco verde africano

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Capítulo I

Table 1. Toxicity studies of selected plant species.....	41
---	----

Capítulo II

Table 1. Socioeconomic data (gender, age, education and social class) of selected users of public health services in São Luís, Maranhão, Brazil and their knowledge of medicinal plants used for weight loss.....	79
Table 2. Plant species and their parts used for weight loss cited by selected users of public health services in São Luís, Maranhão, Brazil by order of citation, relative citation frequency, importance value and use consensus value.....	85

Capítulo III

Table 1. Indications of popular therapeutic use of <i>Hancornia speciosa</i> Gomes.....	116
Table 2. Chemical composition of <i>Hancornia speciosa</i> Gomes.....	120

Capítulo IV

Tabela 1. Teste ANOVA de efeito fixo para o teor de polifenóis totais, flavonoides, CE ₅₀ do radical DPPH e IC ₅₀ da lipase pancreática nos extratos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo.....	146
Tabela 2. Atividade antioxidante (expressa em valor de CE ₅₀), atividade sobre lipase pancreática (expressos em IC ₅₀), teor de polifenóis (expressos em mg de equivalentes de ácido gálico - EAG por grama de extrato) e teor de flavonoides (expressos em mg de equivalentes de quercetina - EQ por grama de extrato) dos extratos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo.....	147
Figura 1. Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes analisadas por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: M 1:10 (maceração em hidromódulo 1:10); B: M 1:15 (maceração em hidromódulo 1:15).....	151

Figura 2.	Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes analisadas por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: MU 1:10 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10); B: MU 1:15 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:15).....	151
Figura 3.	Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes analisadas por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254nm. A: P 1:10 (percolação em hidromódulo 1:10); B: P 1:15 (percolação em hidromódulo 1:15).....	152
Figura 4.	Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes analisadas por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: S 1:10 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:10); B: S 1:15 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15).....	152
Tabela 3.	Perfil de compostos fenólicos identificados por espectrometria de massa com ionização <i>electrospray</i> (ESI) no modo negativo dos extratos hidroetanólicos de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes, obtidos em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15 (S 1: 15) e por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10 (MU 1:10).....	154
Figura 5.	Cromatograma de íons totais de caracterização em 281 nm obtido por espectrometria de massa com ionização <i>electrospray</i> (ESI) acoplado ao cromatógrafo líquido no modo negativo de compostos fenólicos dos extratos hidroetanólicos S 1:15 e MU 1:10 das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes.....	155

Capítulo V

Tabela 1.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes sobre variação ponderal da massa corpórea (peso final- peso inicial).....	173
Tabela 2.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes sobre consumo de água (mL) e alimento (g).....	173
Figura 1.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes sobre parâmetros hematológicos. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram eutanasiados e o sangue coletado para realizar a contagem de leucócitos totais (mm ³).....	174
Tabela 3.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes sobre parâmetros hematológicos. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram mortos e o sangue coletado para realizar a contagem diferencial de células sanguíneas.....	174
Tabela 4.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes nos parâmetros bioquímicos séricos de camundongos.....	175

Tabela 5.	Análise histopatológica do fígado de camundongos que receberam tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes por gavagem nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg. O controle recebeu apenas água.....	175
Tabela 6.	Análise histopatológica do rim de camundongos que receberam tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes por gavagem nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg. O controle recebeu apenas água.....	175
Tabela 7.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes sobre órgãos vitais de camundongos.....	176
Figura 2.	Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes sobre a celularidade nos órgãos linfoides e cavidade peritoneal. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram eutanasiados e quantificado o número de células do baço ($\times 10^7$ / mL), medula óssea ($\times 10^6$ / mL) e peritônio ($\times 10^6$ / mL).....	177

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
2.1 Obesidade e sobrepeso.....	5
2.2 Fitoterapia e o uso de plantas para fins medicinais	10
2.2.1 Espécies vegetais na perda de peso.....	15
2.3 Estudos de validação de espécies vegetais	18
2.3.1 Seleção de espécies vegetais: estudos etnodirigidos	20
2.3.2 Estudo de padronização de extratos vegetais	23
2.3.3 Avaliação de segurança	25
2.3.3.1 Estudos de toxicidade pré-clínico	28
2.3.4 Avaliação da eficácia farmacológica na perda de peso	31
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo geral.....	35
3.2 Objetivos específicos.....	35
4 RESULTADOS.....	36
4.1 Capítulo I - Espécies vegetais empregadas na perda de peso: uma revisão dos estudos de toxicidade.....	36
4.2 Capítulo II - Espécies vegetais usadas na perda de peso: um estudo etnofarmacológico em área urbana de São Luís, Maranhão, nordeste brasileiro.....	72
4.3 Capítulo III - O potencial de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes (Apocynaceae) como recurso terapêutico e nutricional: um estudo de revisão	111
4.4 Capítulo IV - Estudo de padronização dos extratos de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes (Apocynaceae): caracterização química, atividade antioxidante e antiobesidade <i>in vitro</i>	139
4.5 Capítulo V - Avaliação da toxicidade subcrônica do tratamento oral com <i>Hancornia speciosa</i> Gomes em camundongos	168
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	184
REFERÊNCIAS.....	186
APÊNDICES.....	207
ANEXOS.....	212

1 INTRODUÇÃO

As alterações no peso corpóreo podem acarretar diversas comorbidades à saúde física e mental dos seres humanos. O aumento de peso, como sobrepeso e obesidade, é descrito como uma epidemia global, com mais de 1,9 bilhão de adultos acima do peso e mais de 650 milhões com obesidade, e estimativas que 38 milhões de crianças (< 5 anos) tenham excesso de peso ou obesidade, condição que proporciona aumento das taxas de morbidade e mortalidade com registros de cerca de 2,8 milhões de óbitos por ano em decorrência da obesidade (WHO, 2016; WHO, 2020).

Na América Latina e no Caribe um em cada quatro adultos convivem com obesidade e, todos os anos, 600 mil pessoas morrem nessas regiões em decorrência das doenças relacionadas à obesidade (OPAS, 2020). No Brasil, mais da metade (53,8%) da população adulta das capitais está com excesso de peso e aproximadamente 19% é obesa (BRASIL, 2017); com prevalência da obesidade crescente no país, principalmente entre os adultos de 25 a 34 anos e 35 a 44 anos, com 84,2% e 81,1%, respectivamente (BRASIL, 2018).

Cenário preocupante pois a obesidade é considerado um importante fator de risco para muitas outras doenças crônicas não-transmissíveis tais como diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemias, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão, distúrbios músculo-esqueléticos e alguns cânceres (OPAS, 2020; WHO, 2020); além de aumentar a chance do aparecimento de doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral e o infarto agudo do miocárdio, que são as principais causas de morbimortalidade do mundo (NAGAVHI et al., 2015; WHO, 2018; TATEYAMA et al., 2019); e atualmente a obesidade desempenha um papel importante na patogênese da infecção por *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), sendo considerada um fator de risco para a gravidade de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (KASSIR, 2020; SIMONNET et al., 2020).

A etiologia das alterações do comportamento alimentar, com consequentes alterações no peso, é considerada multifatorial, envolvendo componentes genéticos, neuroquímicos, nutricionais, endócrinos, psicológicos e socioculturais (APOVIAN et al., 2015; BLÜHER, 2019). Vale ressaltar também a atual supervalorização da magreza como padrão de

beleza, em busca do “corpo perfeito”, associada ao sucesso profissional e afetivo, imposição da mídia, contribuindo para o desenvolvimento de distúrbios alimentares que têm acometido, sobretudo, adolescentes e adultos jovens (ALLEN et al., 2013; ORTIZ et al., 2019).

Frente ao padrão de beleza socialmente estabelecido, pessoas com esses transtornos alimentares e quadros clínicos associados (obesidade e sobrepeso) têm recorrido a diversos meios visando a perda de peso, como: dietas, utilização de medicamentos e, até mesmo, intervenções cirúrgicas (ABESO, 2010; APOVIAN et al., 2015; MISRA; JAYAWARDENA; ANOOP, 2019); além de numerosas práticas integrativas e complementares incluindo: atividades físicas, terapias comportamentais, mudanças no estilo de vida, hipnoses, acupuntura e uso de plantas medicinais (BRASIL, 2006a).

No Brasil, os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento da obesidade, de acordo com diretrizes específicas, são: anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina, orlistate, liraglutida e lorcasserina (BRASIL, 2016; BRASIL, 2018b).

Neste contexto, é comprovado que embora o aumento de peso represente sérios problemas de saúde pública, o tratamento farmacológico é difícil dado restrições para aquisição, abandono a terapêutica e por seus frequentes eventos adversos; o que, certamente, ocasiona a busca por alternativas entre as quais merece destaque o uso dos recursos de origem vegetal (CERCATO et al., 2015; FERNÁNDEZ-QUINTELA et al., 2016; CASTILHO et al., 2021).

Nas últimas décadas, tem sido constatado o crescimento dos estudos para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, eficazes e acessíveis, na redução de peso (DICKEL et al., 2007; DA SILVA et al., 2010; CERCATO et al., 2015; FREITAS JÚNIOR et al., 2020). Com isso, as espécies vegetais podem ser extremamente úteis, pois podem fornecer óleos, extratos (fitoterápico ou fitocomplexo) e compostos químicos isolados (fitofármacos), cuja eficácia terapêutica vem sendo demonstrada em estudos desenvolvidos mundialmente (CARDOZO et al., 2008; MING et al., 2009; MOGHADAMTOUSI et al., 2015; CHAIITTIANAN et al., 2017).

Nesse sentido, é esperada uma crescente busca de plantas com efeitos biológicos, entre eles na redução de peso, estimulada pelo reconhecido potencial terapêutico das espécies vegetais e, ainda, aos efeitos milagrosos e ausência de toxicidade erroneamente atribuídos ao uso de espécies vegetais para fins terapêuticos (DA SILVA et al., 2010; PINTO, 2013; CONCEIÇÃO et al., 2018).

O potencial de produtos naturais para alterações de peso está em exploração, porém, os produtos derivados de plantas utilizadas para perda de peso, por proporcionarem efeitos farmacológicos, ocasionam preocupação dada às comprovadas adulterações e riscos

toxicológicos pelo uso contínuo, ressaltando a importância da realização de estudos para comprovação da segurança, eficácia e qualidade (SIMÃO, 2013; GONÇALVES, 2016).

Dentre as estratégias a serem adotadas na descoberta e desenvolvimento de compostos ativos a partir de espécies vegetais, devemos destacar a importância da definição de critérios para seleção de material para investigação científica. Nesse sentido, os estudos etnofarmacológicos, com objetivo de testar as hipóteses sugeridas tradicionalmente, as quais representam as experiências vividas ao longo das gerações, têm fornecido importantes subsídios no estabelecimento de critérios de inclusão e/ou exclusão de espécies vegetais para desenvolvimento dos estudos de validação, possibilitando o desenvolvimento de fitoterápicos a partir de espécies vegetais selecionadas por inquérito etnofarmacológico (ALBUQUERQUE et al., 2014; FREITAS JUNIOR, 2017; FREITAS JUNIOR et al., 2020).

A validação de espécies vegetais visa a comprovação da segurança, eficácia e qualidade (obediência ao conjunto de critérios que caracterizam o material vegetal para o uso ao qual se destina). Esses estudos de validação necessariamente envolvem as etapas dos estudos etnodirigidos (etnobotânica e etnofarmacologia), químicos, biológicos, farmacológicos, toxicológicos e farmacotécnicos (ALBUQUERQUE et al., 2014; NEIVA et al., 2014).

Mas paralelamente aos estudos que comprovam o potencial de espécies vegetais no tratamento da obesidade, diversas têm sido as pesquisas comprovando a ineficácia e/ou riscos associados, constatando que a maioria das espécies vegetais mais frequentemente referidas de uso popular apresentam efeito laxante, diurético, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e/ou neurotoxicidade; destacando-se estudos de comprovação de toxicidade desenvolvidos com *Morinda citrifolia* L. (nome vernacular: noni) (BRASIL, 2007); *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. (chá verde) (HSU et al., 2011); *Bauhinia forficata* Link. (pata de vaca) (BALBINO, DIAS, 2010); *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) (GRANCE et al., 2008) e *Annona muricata* L. (graviola) (MOGHADAMTOUSI et al., 2015).

Frente ao exposto, espécies vegetais podem representar fonte de novas alternativas/ou complementos terapêuticos, para redução de peso, no combate a obesidade e sobrepeso, e com potencial para avançar na pesquisa e desenvolvimento (P & D); porém, o uso popular de espécies vegetais sem comprovação de eficácia e segurança pode representar riscos, dados os efeitos colaterais e/ou toxicidade.

Diante do desafio de contribuir com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006) e a Política de Prática Integrativas e Complementares (BRASIL,

2006a), possibilitando a oferta de fitoterapia segura e eficaz à população brasileira, bem como do reconhecimento da abordagem etnofarmacológica no processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos de origem vegetal, e, ainda, dada a abrangência da pesquisa etnofarmacológica na caracterização do uso popular de plantas inadequado, passíveis de riscos reais de toxicidade; este estudo visa validar espécies vegetais empregadas para perda de peso.

Os resultados são apresentados em forma de 05 (cinco) artigos intitulados: a) Capítulo 1: Espécies vegetais empregadas na perda de peso: uma revisão dos estudos de toxicidade; b) Capítulo 2: Espécies vegetais usadas na perda de peso: um estudo etnofarmacológico em área urbana de São Luís, Maranhão, nordeste brasileiro; c) Capítulo 3: O potencial de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) como recurso terapêutico: um estudo de revisão; d) Capítulo 4: Estudo de padronização dos extratos de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae): caracterização química, atividade antioxidante e antiobesidade *in vitro*; e) Capítulo 5: Avaliação da toxicidade subcrônica do tratamento oral com *Hancornia speciosa* Gomes em camundongos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade e sobrepeso

A obesidade, uma doença crônica de etiologia complexa e multifatorial, é definida como o desequilíbrio entre as energias gasta e ingerida, levando a um saldo energético positivo, com acúmulo de triglicerídeos nas células (adipócitos), resultando em excesso de tecido adiposo e aumento do peso (BRAY, 2006; HILL; WYATT; PETERS, 2012; BLÜHER, 2019).

Esse excesso de tecido adiposo e a hipertrofia adipositária são determinantes para o aparecimento das comorbidades relacionadas a obesidade, já que o acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos induz apoptose e maior migração macrofágica para o tecido que em contato com os ácidos graxos livres presentes no meio mudam de um fenótipo anti para pró-inflamatório (LAFONTAN, 2014). Assim, ocorre aumento de citocinas inflamatórias que associadas ao estresse oxidativo presente induz, por exemplo, doença hepática gordurosa não- alcoólica, resistência à insulina e disfunção adipositária (ATTIE; SCHERER, 2009).

As complicações metabólicas relacionadas à obesidade são então frequentemente atribuídas a processos sistêmicos, tais como: inflamação metabólica ou patologias celulares como disfunção mitocondrial (BOURNAT; BROWN, 2010) e/ou estresse do retículo endoplasmático devido à lipotoxicidade (maior influxo de ácidos graxos livres nos tecidos e seu acúmulo na forma de triglicerídeos) (HOTAMISLIGIL, 2006; SHULMAN, 2014).

A obesidade sofre influência da interação de fatores genéticos, emocionais, ambientais, fisiológicos e estilo de vida (ABESO, 2016; BLÜHER, 2019); ocasionando elevação da morbimortalidade (OPAS, 2020; WHO, 2020) e a diminuição tanto da saúde relacionada com qualidade de vida (TAVARES et al., 2010; CHAGAS; NEVES, 2015), quanto da expectativa de vida (ABESO, 2016; DI ANGELANTONIO et al., 2016).

Faz parte das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com variações de grau de acordo com a quantidade de tecido adiposo, distribuição corporal e consequências para a saúde, sendo de difícil tratamento (WHO, 2020). As manifestações clínicas, em geral, são crônicas, de longo período de latência e curso assintomático, com momentos de remissão e exacerbação, evoluindo para o surgimento de incapacidades ou até a morte (REINERS et al., 2008). Sua importância reside não somente na extensão dos danos físicos, mas também no impacto social e psicológico que provocam, com conseqüente diminuição da qualidade de vida (PINHEIRO et al., 2004; TAVARES et al., 2010). O aumento de sua prevalência é um fenômeno contemporâneo e está relacionado com 03 (três) processos decorrentes da

modernização, sendo eles: a transição demográfica, transição epidemiológica e transição nutricional (PINHEIRO et al., 2004; MISRA; JAYAWARDENA; ANOOP, 2019).

É referido que a transição nos padrões alimentares ocorrida nos últimos 30 a 40 anos, principalmente nos países ocidentais, convergem para uma dieta mais rica em gorduras (particularmente as de origem animal), dissacarídeos e alimentos processados, e reduzida em carboidratos complexos, resultando em uma das principais causas da obesidade na sociedade atual (POPKIN et al., 2012). Esses alimentos obesogênicos, ricos em açúcares e gorduras, apresentam baixo teor de saciedade, conduzindo ao fenômeno da compulsividade alimentar passiva (HOLLIS, 2016).

Além disso, estudo do microbioma intestinal, revela que essa maior ingesta alimentar pode ser decorrente de maior produção de acetato pela microbiota intestinal induzida por essas dietas, uma vez que o acetato estimula indiretamente a produção de grelina (hormônio orexígeno, que estimula apetite) do estômago, o que também contribui para acúmulo de gordura através do aumento da secreção de insulina (PERRY et al., 2016).

Aliado a esses fatores outro componente do estilo de vida moderno determinante para o desenvolvimento da obesidade e sobrepeso é o sedentarismo, pois com o declínio progressivo da atividade física dos indivíduos, tanto para atividades laborais quanto de lazer, favorece um menor gasto energético, já que o músculo esquelético é considerado um órgão secretório, produzindo várias substâncias denominadas miocinas, que exercem um importante papel no metabolismo energético. Ocorrendo alterações concomitantes na composição corporal, redução de massa muscular e principalmente o aumento do peso corpóreo (WHO, 2015; BLÜHER, 2019).

Os indicadores práticos e rápidos da gravidade da obesidade são os dados antropométricos entre eles o índice de massa corpórea (IMC) que é definido pela relação entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. A OMS classifica o excesso de peso, obesidade, sobrepeso e o risco de doença associado baseado no IMC, sendo sobrepeso de 25 kg/m² a 29,9 kg/m², obesidade ≥ 30 kg/m²; a gravidade da obesidade é definida em: grau I (obesidade) quando o IMC está entre 30 e 34,9 kg/m²; a obesidade grau II (obesidade leve ou moderada) com IMC entre 30 e 39,9 kg/m² e, por fim, obesidade grave grau III (obesidade mórbida) na qual IMC ultrapassa 40 kg/m² (WHO, 2020).

Outros dados antropométricos úteis são: circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e razão cintura-altura (RCA), índices importantes, pois estes avaliam a

obesidade abdominal e apresentam uma maior associação com os fatores de riscos cardiometabólicos, destacando-se a RCA que é considerada a melhor ferramenta para a avaliação das consequências dessa patologia, principalmente por ser utilizado para todas as faixas etárias, etnias e em ambos os sexos, além de apresentar um único valor de corte ($RCA \geq 0,5$) para indicar risco de saúde associado a obesidade (ASHWELL et al., 2012).

De acordo com a OMS desde 1997 a obesidade é oficialmente reconhecida como um problema de saúde pública (WHO, 1997; OLDHAM; HALL; FORERO, 2013) e nos últimos anos sua incidência tem aumentado a um ritmo alarmante, podendo ser considerada a mais importante desordem nutricional (YUN, 2010; WHO, 2018; WHO, 2020). É considerada epidemia mundial, presente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento e com custos sociais incalculáveis (WHO, 2018; BLÜHER, 2019).

É referido que 34% da população adulta mundial está acima do peso ($IMC > 25$); 27,5% dos adultos estão obesos ($IMC > 30$) e cerca de 47% das crianças são obesas (OGDEN et al., 2014). O número de pessoas obesas ou com sobrepeso aumentou de 587 milhões em 1980 para 2,1 bilhões em 2013, em 2016 mais de 1,9 bilhões de adultos (≥ 18 anos) apresentavam excesso de peso, dos quais mais de 650 milhões eram obesos; e a prevalência mundial de obesidade quase triplicou entre 1975 e 2016 (WHO, 2020); consolidando a obesidade como um problema social e foco da atenção das instituições, governos e sociedade. Os graus crescentes do aumento de peso corpóreo são fatores importantes da diminuição da longevidade e com seu controle ineficiente registra-se cerca de 3 milhões de mortes em todo mundo decorrentes da obesidade (NG et al., 2014; WHO, 2018).

Levantamento epidemiológico mundial em 2016 demonstrou que dentre os adultos, 39% dos homens estavam com sobrepeso, sendo que 11% eram obesos; entre as mulheres, 40% apresentavam sobrepeso e 15% eram consideradas obesas. Além disso, dados de 2016, estimavam que 41 milhões de crianças menores de 5 anos tinham excesso de peso ou obesidade; 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos tinham sobrepeso ou obesidade. Ressaltando que a obesidade infantil está associada a maior chance de obesidade na fase adulta, morte prematura e incapacidade na vida adulta (WHO, 2016).

No Brasil, é constatada que a prevalência de desnutrição em adultos e crianças apresenta redução importante, enquanto a obesidade é preocupante, tendo se elevado ao longo do tempo (MENDONÇA, 2010). Dados indicam que prevalência da obesidade no Brasil passou de 11,8% em 2006, para 18,9% em 2016, comprovando que o índice da obesidade aumenta com

a idade; embora ainda seja alto o índice (17%) entre brasileiros de 25 a 44 anos (BRASIL, 2017).

Em São Luís, capital do estado do Maranhão, o Estudo da Vigilância de Fatores de Riscos e Proteção para Doenças Crônicas no Inquérito Telefônico (VIGITEL), em 2017, indica o percentual de adultos com obesidade de 15,6%, sendo mais frequente nas mulheres; enquanto para o excesso de peso o percentual foi de 47,59%, sendo mais frequente no sexo masculino (BRASIL, 2017).

Pesquisas demonstram que a obesidade pode ser considerada duplamente problemática para o organismo, uma vez que além de ser uma doença, é um fator de risco paravárias outras patologias (HOLANDA et al., 2011; BLÜHER, 2019). Está relacionada com várias comorbidades entre elas: doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária e doenças isquêmicas (LAVIE; MILANI; VENTURA, 2009; SONG et al., 2016). Além dessas, também merece destaque a síndrome metabólica (HAN; LEAN, 2016), a dislipidemia (KLOP; ELTE; CASTRO CABEZAS, 2013), diabetes *mellitus* tipo 2 (SCHERER; HILL, 2016; KLIL-DRORI; AZOULAY; POLLAK, 2016), a aterosclerose (LOVREN; TEOH; VERMA, 2015), a esteatose hepática (FESTI et al., 2004), a osteoartrite (STEPHENSON; ROSE, 2003), acidente vascular cerebral (HASANI-RANJBA et al., 2009; SONG et al., 2016), problemas pulmonares, como embolia pulmonar (MOVAHEDA et al., 2019) e alguns tipos de cânceres (SONG et al., 2016; KLIL-DRORI; AZOULAY; POLLAK, 2016; CALEYACHETTY et al., 2017). E, ainda, problemas como apneia do sono (CANDIOTTI; SHARMA; SHANKAR, 2009); baixa estima e outros problemas psicossociais (YOUNG-HYMAN et al., 2006; BLÜHER, 2019).

O risco de desenvolver doenças cardiovasculares a partir da obesidade está relacionado ao evento de dislipidemia, caracterizada por hipertrigliceridemia, aumento dos níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição na lipoproteína de alta densidade (HDL). Em pessoas obesas o acúmulo de gordura intra-abdominal resulta do crescimento da liberação de ácidos graxos livres na veia porta, elevando a síntese hepática de triacilgliceróis, aumentando a resistência à insulina e à hiperinsulinemia (PEREIRA et al., 2003). Quando considerada a hiperinsulinemia, processos ocorrerão no sentido de formar placas de lipídeos associado a diminuição de sua remoção nas artérias, predispondo a formação de ateroma, sendo este um dos propulsores de um evento cardiovascular (BARROSO et al., 2017).

Vale ressaltar que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Dados da OMS apontam que cerca de 27% dos registros de mortalidade no mundo foram decorrentes de doenças cardiovasculares, enquanto, no Brasil, elas foram responsáveis por 31% das mortes (CASTRO et al., 2014; WHO, 2018).

Muitos indivíduos hipertensos têm intolerância à glicose e hiperinsulinemia, sendo a hipertensão decorrente da resistência à insulina e da hiperinsulinemia, as quais contribuem, para o aumento de retenção de sódio pelas células, reabsorção de água pelo sistema renal e na atividade do sistema nervoso simpático, distúrbio no transporte iônico da membrana celular e consequentemente aumento da pressão sanguínea (PEREIRA et al., 2003; HAN; LEAN, 2016).

Em relação às alterações metabólicas, já está bem estabelecido que o excesso de peso é fator de risco independente para a diabetes, especialmente a gordura visceral (HANLEY; WAGENKNECHT, 2008). No desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2, o tecido adiposo atua aumentando a demanda por insulina e, em pacientes obesos criando resistência o que ocasiona elevação da glicemia e consequentemente hiperinsulinemia (ALEXANDRE et al., 2016).

A síndrome metabólica é uma condição em que os fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* ocorrem em um indivíduo, sendo caracterizada por um conjunto de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas que acometem um mesmo organismo representada pela combinação de pelo menos três dos cinco componentes a seguir: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixo HDL e alto LDL, hipertensão arterial e hiperglicemia de jejum (NECP, 2001; HAN; LEAN, 2016).

Já, em relação às neoplasias, evidências sugerem que cerca de 25% dos casos estejam associados com hábitos alimentares inadequados, obesidade, tabagismo e sedentarismo como importantes fatores de risco, sendo os principais os cânceres que acometem o trato gastrointestinal, os mais incidentes: cólon e reto, estômago, cavidade oral e esôfago, e também câncer mamário na pós-menopausa, endometrial, pancreático, prostático, hepatocelular, de bexiga e renal. Vários mecanismos estariam envolvidos, como alterações no metabolismo de hormônios endógenos e fatores inflamatórios (OSÓRIO-COSTA et al., 2009; BLÜHER, 2019). Associando alterações do metabolismo com a sobrecarga mecânica, há também o acometimento articular através das artrites. O excesso de peso proporciona o aumento da intensidade dos traumas mecânicos, especialmente nas articulações, e alterações no metabolismo do estrógeno atuam no sistema esquelético, elevando a ocorrência do reumatismo

articular (PEREIRA et al., 2003; BLÜHER, 2019).

Estudos sugerem ainda estreita relação entre a obesidade e o declínio na qualidade de vida, sendo mais acentuado naqueles que não seguem nenhum tratamento (SEID; ZANNOM, 2004; CASTILHO et al., 2021). É referido que a alteração da imagem corporal provocada pelo aumento de peso/obesidade, produz insatisfação com a autoimagem, desvalorização no seu autoconceito psicológico e até agressividade por sofrerem forte discriminação pela sociedade (SILVA; LANGE, 2010; FERNANDEZ; PRITCHARD, 2012). Em consequência, podem surgir sintomas depressivos e ansiosos, diminuição da sensação de bem-estar e aumento da sensação de inadequação e insucesso pessoal e social relacionado com consequente degradação da performance e baixa autoestima (NAHAS, 2003; ORTIZ et al., 2019).

Dada a relevância da obesidade na saúde pública, com alta taxa de prevalência em todas as faixas etárias, diversas comorbidades associadas e elevados índices de mortalidade; com evidências das restrições na comercialização dos produtos sintéticos; além dos padrões de beleza socialmente estabelecidos focados na ditadura da magreza, é constatada a oferta no mercado de diversas alternativas para a perda de peso e obesidade, entre elas os produtos naturais, porém poucas apresentam evidências consistentes de segurança e eficácia (MANENTI, 2010; APOVIAN et al., 2015; ORTIZ et al., 2019).

Vale lembrar, ainda, que estudos demonstram que sobrepeso e obesidade representam fator de risco na gravidade da doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, tendo maior impacto especialmente em pacientes com IMC ≥ 35 kg/m²; sendo estes mais propensos a receberem ventilação mecânica, com maior taxa de mortalidade. Assim, durante a pandemia ora vivida, pacientes com sobrepeso e obesidade, principalmente aqueles com obesidade grave, devem recorrer a medidas extras de prevenção para evitar a contaminação pelo vírus (KASSIR et al., 2020; SIMONNET et al., 2020; YANG; HU; ZHU, 2021).

2.2 Fitoterapia e o uso de plantas para fins medicinais

As formas mais comuns de práticas terapêuticas complementares e/ou alternativas utilizadas são: fitoterapia, acupuntura, homeopatia, medicina antroposófica, naturopatia, medicina tradicional chinesa, osteopatia e quiropraxia (BRASIL, 2018). Merecendo destaque a fitoterapia, dada à facilidade de acesso, baixo custo, tradicionalidade de uso e grande aceitação pela sociedade contemporânea (ALISHTAYEH; JAMOUS; JAMOUS, 2012; LIMA et al.,

2020).

Fitoterapia é definida como terapêutica caracterizada pelo uso de plantas para fins medicinais em diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, mesmo que de origem vegetal (BRASIL, 2006a). Planta medicinal é definida, de acordo com a RDC nº 69/2014 (BRASIL, 2014), como a espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos. No intuito de validar a utilização dessas espécies vegetais foi elaborada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (PNPMF) que tem como objetivo otimizar a cadeia produtiva garantida sustentabilidade e a preservação do conhecimento empírico disponível pelas comunidades e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006b).

A partir da publicação da PNPMF, foi elaborada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) que visa promover a inserção das plantas medicinais e dos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS), constituindo uma lista baseada em espécies vegetais nativas que já são utilizadas em serviços de saúde estaduais e municipais e que possuem comprovação de eficácia por estudos etnofarmacológicos, científicos. Essas espécies têm potencial de evoluir nas etapas da cadeia produtiva de plantas com fins medicinais e fitoterápicos e de gerar produtos de interesse ao SUS (BRASIL, 2009; BRASIL, 2014).

A utilização de produtos naturais, particularmente da flora, com fins medicinais, nasceu com a humanidade. Indícios do uso de plantas medicinais e tóxicas foram encontrados nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas mais remotas utilizadas pelo homem para cura, prevenção e tratamento de doenças, resultando em importante fonte de compostos biologicamente ativos (ANDRADE; CARDOSO; BASTOS, 2007).

O uso de plantas medicinais acontece então desde antiguidade, quando os primitivos já as utilizavam, fazendo com que as primeiras civilizações já possuíssem suas próprias referências históricas quanto a essa prática (ARAÚJO et al., 2014), alicerçado o uso dessas alternativas por meio de observação e experimentação, possibilitando a descobertas das atividades farmacológicas de cada planta medicinal (IOANNIDES-DEMOS et al., 2011).

Ao longo da história, a fitoterapia passou por fases diferenciadas de representatividade na sociedade, seja quando se caracterizou como sendo o primeiro e/ou único recurso terapêutico da maior parte da população ou quando teve seu uso predominante em classes sociais menos favorecidas, sem acesso aos serviços de saúde (ALVES, 2013).

Apesar do grande avanço e evolução da medicina, intensificação do uso de medicamentos industrializados, a partir da segunda metade do século XX, as plantas ainda apresentavam contribuição para a manutenção da saúde e alívio às enfermidades em países em desenvolvimento (SOUZA; FELFILI, 2006; BRUNING et al., 2012). No entanto, nos últimos anos a fitoterapia vem crescendo de forma importante, fato este, possivelmente, associado aos altos custos dos medicamentos da indústria farmacêutica e a valorização da utilização de produtos naturais através de meios de comunicação (LIMA-SARAIVA et al., 2015; CONCEIÇÃO et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018).

Estudos demonstram que, no Brasil, mais de 70% da população faz uso de plantas para fins medicinais, movimentando em torno de US\$ 400 milhões (quatrocentos milhões de dólares), representando apenas 6,7% das vendas de medicamentos no país, sendo um mercado promissor e atraente para as multinacionais de produtos farmacêuticos (CASTRO; ALBIERO, 2016; RODRIGUES, 2016). Em 2011, o mercado mundial movimentou cerca de US\$ 26 bilhões, com 30% do mercado na Europa e 5% na América Latina (ALVES, 2013; SOBOTA; PINHO; OLIVEIRA, 2016).

O Brasil possui a maior biodiversidade do planeta, devido sua variedade de biomas, além de sua diversidade étnica, cultural e sócio-econômicas na grande extensão do território nacional, com reconhecida desigualdade na distribuição dos recursos destinados a saúde, visto a concentração dos serviços especializados nas grandes áreas urbanas, favorecendo uma parcela mínima da população, bem como inviabilizando e/ou dificultando o acesso aos serviços públicos de saúde pela maioria da população; contribuindo com a preservação da utilização de plantas medicinais, contribuindo significativamente para ascensão do uso de plantas e produtos derivados pela população (BRASIL, 2006; AMARAL, 2007; ALVES, 2013; BRASIL, 2016).

A utilização de espécies vegetais para o tratamento de enfermidade no Brasil, é justificada pela formação cultural, tendo as culturas indígenas, africanas e europeias como base que conduziram a uma ampla diversidade nos aspectos materiais, sociais e espirituais (BORBA et al., 2006). Além disso, o país possui a maior biodiversidade, devido variedade de biomas, e um abrangente número de espécies vegetais, o que estimula a utilização de plantas para fins medicinais (BRASIL, 2016). Ainda é constatado que em regiões mais pobres do país e, até mesmo, em grandes centros, predomina a aquisição de plantas com fins medicinais no comércio informal em feiras, mercados populares e as obtidas dos quintais de casas (PASA, 2011; FREITAS JUNIOR; MONTEIRO; ALMEIDA JUNIOR, 2020).

Tendo em vista o desenvolvimento de políticas observacionais no tocante aos requisitos de segurança, eficácia, qualidade, uso racional e acesso à saúde, preconizado pela OMS, a prática da medicina tradicional, medicina complementar e da medicina alternativa integrada às técnicas da medicina ocidental moderna vem sendo estimuladas nos sistemas de saúde (LIMA-SARAIVA et al., 2015).

Seguindo as recomendações da OMS, em 2005, o Brasil implantou a primeira política pública que promove as práticas não convencionais em saúde, sendo denominada de Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares (PNMPC) (BRASIL, 2005), buscando integrar a sociedade ao meio ambiente, realçando a promoção do cuidado humano global. Em 2006, o Ministério da Saúde implantou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006a), visando estimular ações e serviços relativos a essas práticas no âmbito do sistema público de saúde brasileiro, implantação no SUS as modalidades terapêuticas: medicina tradicional chinesa/acupuntura, homeopatia, plantas medicinais e fitoterapia.

Com aprovação da PNPIC, houve estímulo as políticas, programas e projetos pela institucionalização dessas práticas no SUS na perspectiva de ampliação das ofertas terapêuticas, como a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006) e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2008), além do incentivo à pesquisa e desenvolvimento (P & D) tecnológico na área.

Em 2017, a PNPIC, instituída pela Portaria nº 971 GM/MS de 03 de maio de 2006, promoveu o aumento no número de terapias alternativas no SUS incluindo a Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa e Yoga (BRASIL, 2017a). Com isso, são 29 Práticas Integrativas e Complementares oferecidas, de forma integral e gratuita, por meio do SUS (BRASIL, 2018).

É constatado que, no cenário atual, a fitoterapia está inserida na sociedade contemporânea, como forma alternativa e/ou complementar na terapêutica, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento, passando a ser integrada nas mais diversas classes sociais, não somente às populações das zonas rurais ou regiões desprovidas de assistências à saúde, sendo sua utilização aumentada pelas populações nos centros urbanos, devido a inserção de políticas que regulamentam e incentivam o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, e também do incentivo promovido pelo modismo de consumo de produtos naturais (SILVA,

2012; BORGES; SALES, 2018, BRASIL, 2020).

No entanto, o sistema público de saúde brasileiro ainda é carente nas pesquisas sobre efeitos de plantas medicinais evidenciadas em estudos científicos publicados (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014). Ao invés de incentivar o uso das riquezas naturais brasileiras para a produção de medicamentos fitoterápicos, o Brasil depende fortemente ainda de insumos farmacêuticos importados, tendo custos altíssimos com medicamentos industrializados (LIMA-SARAIVA et al., 2015). E outro problema a considerar é o pequeno número de profissionais de saúde que têm conhecimentos suficientes para prescrever plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. Embora a população use constantemente a fitoterapia com base nos conhecimentos populares, os profissionais de saúde, para dela se utilizarem, necessitam ter conhecimento mais aprofundado (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR et al., 2014).

Diante dessa realidade, a população da cidade de São Luís, estado do Maranhão, assim como de outras cidades brasileiras, ainda utiliza plantas para fins medicinais empiricamente, adquirindo tanto a planta *in natura*, como suas preparações como mercados, feiras livres, lojas de produtos naturais e/ou estabelecimentos farmacêuticos, apesar de muitas espécies vegetais não possuírem comprovação de suas atividades farmacológicas e segurança (AMARAL et al. 2001, 2003; GONÇALVES, 2016; PENIDO et al., 2016; GONDIM, 2019).

Visando sanar essas lacunas, a PNPIC recomenda: “Estimular as universidades a inserir nos cursos de graduação e pós-graduação, envolvidos na área, disciplinas com conteúdo voltado às plantas medicinais e fitoterapia” (BRASIL, 2006a). E a PNPMF recomenda: “Incentivar a formação e a capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovação em plantas medicinais e fitoterápicos” (BRASIL, 2006b).

Assim as determinações legais visam a estruturação da fitoterapia no Brasil, exigindo da pesquisa, do setor industrial e da saúde pública, atuação efetiva e compartilhada para o desenvolvimento de estudos científicos com plantas medicinais, que comprovem a segurança e eficácia terapêutica; possibilitando ao país, a produção, o registro e a comercialização de produtos de origem vegetal com qualidade; o que pode dar ao Brasil papel de destaque no cenário mundial na produção de medicamentos fitoterápicos (MARQUES; SOUZA, 2012; NUNES, 2015; OSHIRO et al., 2016).

Enfim, o uso racional e seguro da fitoterapia como opção terapêutica, de forma alternativa ou complementar, deve ser assegurado por diversos fatores, com destaque para o aumento no número de estudos com espécies vegetais nativas e de uso terapêutico popular,

incentivo aos estudos de padronização e validação de plantas medicinais para o desenvolvimento de fitoterápicos e investimentos em P & D (BELTRAME et al., 2009; BRITO, 2015).

2.2.1 Espécies vegetais utilizadas para perda de peso

O Brasil e outros países em desenvolvimento têm vivenciado a transição nutricional, determinada frequentemente pela má-alimentação; com o decréscimo dos casos de desnutrição, mas são ressaltadas as crescentes prevalências de excesso de peso em todas as faixas etárias, contribuindo com o aumento das doenças crônicas não transmissíveis (COUTINHO; GENTIL; TORAL, 2008; POPKIN et al., 2012). Além disso, vale enfatizar a busca do “padrão de beleza” da magreza, pelo qual muitos indivíduos, principalmente as mulheres, se sacrificam constantemente e a qualquer custo, a fim de manterem seus corpos magros, esbeltos, num ritmo frenético, obedecendo e escravizando-se por imposições estéticas e sociais (COUTO, 2004). Conseqüentemente é grande a busca por alternativas e/ou complementos terapêuticos para perda de peso (CONCEIÇÃO et al., 2018).

Assim, muitos estudos têm almejado apresentar soluções promissoras para perda de peso e auxiliar no controle da obesidade e sobrepeso (CERQUEIRA, 2006; PEREIRA et al., 2021) e uma das alternativas eficazes seriam princípios ativos, com efeito na perda de peso, originados dos metabólitos secundários de plantas medicinais, podendo gerar atividades antiobesidade muito mais eficazes (HASANI-RANJBAR et al., 2009; FERNÁNDEZ-QUINTELA et al., 2016).

As plantas com vários componentes químicos, por si só atuam como forte coadjuvante para o tratamento da obesidade. Embora faltem evidências científicas que validam o potencial de diversas espécies vegetais, muitas delas não apresentam efeito diretamente sobre a perda de peso ou obesidade, mas efeitos relevantes sobre suas comorbidades, como elevada glicemia e dislipidemias demonstradas em experimentos *in vivo*, sendo fatores que geralmente estão alterados no sobrepeso (HASANI-RANJBAR et al., 2008; CERCATO, 2015).

Existem evidências de que muitos produtos naturais podem auxiliar no tratamento da obesidade, atuando como agente anti-obesidade em diferentes mecanismos como: inibidores de apetite; substâncias que diminuem a absorção de lipídios, como enzima hidrolisante anti-lipídica a exemplo da lipase pancreática; diminuindo a absorção de carboidratos, como enzimas hidrolizantes (alfa-amilase e alfa-glicosidase); aumentando o gasto energético, estimulantes

metabólicos através da termogênese e como moduladores de adipogênese, diminuindo a diferenciação e proliferação de pré-adipócitos (YUN, 2010; MANENTI, 2012; MOPURI; ISLAM, 2017).

Fitoquímicos identificados a partir de plantas de usos medicinais tradicionais, fitoterápicos e/ou nutracêuticos podem levar ao desenvolvimento de terapêuticas antiobesidade (BIRARI; BHUTANI, 2007); como os polifenóis (flavonoides e estilbenos) que são utilizados no desenvolvimento de produtos naturais atuando no controle da perda de peso (MOHAMED et al., 2014; SUN et al., 2016); assim como flavonóis, flavonas e flavan-3-ols (catequinas) (RAINS et al., 2011).

Componentes químicos como flavonoides, alcaloides, terpenoides, dentre outros favorecem o emagrecimento, principalmente com atividade hipolipidêmicos, hipocolesterolêmico, anti-hiperglicêmicos e antioxidantes, além das comorbidades relacionadas a obesidade (KARAKAYA, 2010; YUN, 2010; DOS SANTOS et al., 2018). Compostos fenólicos que inibem a lipase pancreática incluem principalmente saponinas, polifenóis, flavonóides, terpenos e ácido caféico (WON et al., 2007; BASTOS et al., 2017; DOS SANTOS et al., 2018; BAJES et al., 2020).

Estudos *in vivo* com metabólitos como rutina, ácido clorogênico e ácido quínico (HSU et al., 2009; PANCHAL et al., 2011; NASCIMENTO, 2018), presentes na espécie *Hancornia speciosa* Gomes, foram descritos como compostos fenólicos que reduzem os efeitos da obesidade em animais experimentais. Além disso, reduziram a resistência à insulina, tolerância à glicose, com comprovação de perda do peso corporal de ratos alimentados com dieta rica em gordura, demonstrando, assim, o potencial da espécie (GHADIEH et al., 2015).

Assim, produtos naturais de origem vegetal podem ser úteis como recursos para emagrecimento, dado reconhecido, pelos estudos de validação, do potencial terapêutico de algumas espécies vegetais (DA SILVA et al., 2010; PINTO, 2013; LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA et al., 2021). Como demonstrado com extrato metanólico das flores de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze efeitos inibitórios sobre o ganho de peso e de gorduras viscerais (HAMAO et al., 2011); constatando que *Camellia sinensis* (na forma de chá verde) pode reduzir a ingestão de alimentos, absorção de lipídios e adipogênese; melhorando o gasto energético via termogênica, oxidação de gordura e excreção lipídica fecal (LIN; LIN-SHIAU, 2006; MAZZANTI et al., 2009; HUANG et al., 2014). Já foi relatado o efeito do chá verde também na redução do ganho de peso corporal (GROVE et al., 2012; SAMPATH et al., 2017).

Estudo com extrato metanólico das hastes de *Baccharis trimera* (Less) DC comprovaram que animais obesos, induzidos por dieta rica em gordura, apresentaram diminuição do peso e dos níveis de colesterol (DE SOUZA et al., 2012). O extrato etanólico de folhas secas de *Ligustrum robustum* Blume com efeito antiobesidade em ratos obesos, comprovado pela diminuição de peso, massa de gordura, níveis de colesterol e área de adipócitos (YANG et al., 2015).

Além desses, vale destacar o potencial da espécie *Syzygium cumini* (L.) Skeels, alvo de investigação do Laboratório de Fisiologia da Universidade Federal do Maranhão, que demonstrou efeito hipoglicemiante, com infusão das folhas secas (SOARES et al., 2000); bem como o extrato hidroalcoólico rico em polifenóis das folhas melhorou o quadro metabólico de ratos obesos induzidos pelo L-glutamato monossódio com redução do acúmulo de triglicérides hepático e da hipertrigliceridemia nesses roedores obesos (SANCHES et al., 2016). Várias classes de compostos que podem justificar tais efeitos descritos já foram identificados nas folhas da espécie, como taninos, ácidos fenólicos, terpenos e flavonoides (CHAGAS et al., 2015).

Nesse sentido, a utilização de plantas e/ou seus produtos derivados representa importante recurso terapêutico, estando em relevante expansão comercial, refletindo o difícil acesso da população aos serviços de saúde e medicamentos sintéticos (SOLVA; HAHN, 2011; SOUZA MARIA et al., 2013; FREITAS JUNIOR, 2017), no entanto existe pouca documentação científica dos seus princípios ativos, farmacodinâmica e/ou eficácia clínica. Embora os estudos químicos e biológicos pré-clínicos em animais deem aparente respaldo ao seu uso tradicional, as evidências da sua eficácia no ser humano são limitadas, dada carência dos ensaios clínicos (NEWALL et al., 2002; ARGENTA et al., 2011).

É importante lembrar, ainda, que a ideia errônea, dada crença da isenção de reações adversas, de que "natural" é igual a "seguro", faz com que muitas pessoas recorram ao uso indiscriminado de qualquer espécie vegetal, arriscando a saúde e o bem estar em busca de um possível emagrecimento rápido, porém elas acabam esquecendo que certos "milagres" causam mais riscos do que benefícios no geral; como no caso da espécie *Aleurites moluccana* (L.) Willd. popularmente conhecida como Noz da Índia, planta utilizada para perda de peso, com diversas reações notificadas e até mesmo óbitos; o que causou sua suspensão, desde fevereiro de 2017 pela ANVISA, em todo território nacional, tanto como forma de alimentação ou insumos de medicamentos, devido a efeitos tóxicos (BRASIL, 2017b; LUNA; DA SILVA;

TORRES, 2017).

Com isso, o crescente aumento no consumo dos produtos derivados de espécies vegetais empregados para perda de peso causam também enorme preocupação em relação ao desconhecimento de adulterações e riscos toxicológicos por uso contínuo (LIPORACCI; SIMÃO, 2013). Alguns destes problemas são decorrentes do uso de matérias-primas sem padronização de qualidade, adulteradas e apresentando toxicidade, além da carência de estudos da ação sinérgica com outras drogas (API et al., 2009).

Vale enfatizar que o uso popular das espécies vegetais não implica necessariamente eficácia, validando seu uso; mas deve ser empregada como critério de seleção de espécies vegetais que podem ser estudadas principalmente em ensaios farmacológicos e de toxicidade, direcionando pesquisas futuras nessa área, os chamados estudos de validação visando certificação de eficácia e segurança no uso das plantas (FREITAS JUNIOR; ALMEIDA JR, 2017; FÉLIX-SILVA et al., 2017).

2.3 Estudos de validação de espécies vegetais

Espécies vegetais têm sido utilizadas como medicamento em toda história humana, estima-se que 80% das pessoas que vivem em países em desenvolvimento são quase completamente dependentes das práticas tradicionais de medicina e utilizam plantas como necessidades de cuidados primários de saúde (ABDALA et al., 2012; OLIVEIRA; MEZZOMO; MORAES, 2018). Neste contexto, deve ser enfatizada a certificação da segurança do produto e eficácia científica para uso dos fitoterápicos. Além disso, a indústria farmacêutica moderna está com atenção voltada às plantas medicinais, pois são reconhecidas como fontes quase infinitas para desenvolvimento de novas drogas (CALVO; CAVERO, 2014).

No entanto, a pesquisa com plantas e a produção de medicamentos originados a partir das espécies vegetais com atividade medicinal comprovada cientificamente envolve várias etapas, desde a seleção da espécie até a comercialização do produto final (RATES, 2001).

A investigação baseada em metodologia científica que busca avaliar eficácia e segurança das plantas de uso medicinal caracteriza os estudos de validação; ou seja, a validação consiste em confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas das espécies vegetais para permitir seu uso como medicamento em seres vivos (ABRANCHES, 2012; LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA et al., 2021). Assim, os estudos de validação possibilitam transformar as plantas em produtos fitoterápicos; buscando a confirmação da eficácia farmacológica e da ausência de

toxicidade da espécie; fundamentados nos estudos botânicos, químicos, farmacológicos e farmacotécnico (MACIEL et al., 2002; BRANDÃO, 2017).

A transformação de uma planta em um produto elaborado, intermediário ou acabado implica na utilização de operações de transformação tecnológica, que devem assegurar a integridade química e farmacológica do vegetal. Em continuidade, a garantia da preservação da atividade biológica e segurança de utilização, necessita da interação inter e multidisciplinar, envolvendo estudos etnodirigidos, botânicos, agrônômicos, químicos, biológicos (farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica) e farmacêuticos (desenvolvimento de metodologia analítica de controle de qualidade e tecnológico) (CHABARIBERI et al., 2009).

A primeira etapa da validação de uma espécie vegetal é um levantamento etnofarmacológico da espécie a ser investigada; incluindo identificação botânica e caracterização do uso popular (parte da planta a ser utilizada, forma de administração, dosagens, tempo de tratamento, entre outros) (ALBUQUERQUE et al., 2014; LEITÃO et al., 2014; ABRANCHES, 2015).

Em seguida, envolve testes farmacológicos pré-clínicos direcionados para indicação popular referida. Testes de eficácia *in vitro* e *in silico* servem como uma indicação inicial da atividade que está sendo pesquisada, e quando utilizados no início de uma triagem, permitem selecionar as plantas que apresentam melhores resultados, diminuindo gastos, evitando perda de tempo e uso indiscriminado de animais de experimentação. Somente após a obtenção de resultados promissores com os testes *in vitro* e *in silico*, passa-se aos testes de eficácia e toxicidade *in vivo* com utilização de animais, geralmente iniciando com roedores. Nesta fase, são então realizados testes que determinam a eficácia contra os agentes causadores e segurança quanto a ausência de toxicidade (CAMURÇA- VASCONCELOS et al., 2005).

As análises químicas são desenvolvidas para investigação das classes de metabólitos presentes, com ensaios envolvendo *screening* fitoquímico, caracterização e doseamento de compostos, fracionamento, isolamento e elucidação estrutural (SIMÕES et al., 2017).

Com os dados químicos, farmacológicos e toxicológicos, constatado ação terapêutica com segurança, segue para o desenvolvimento de produtos transformados a partir das matérias-primas vegetais. Neste contexto, são investigadas e adequadas técnicas de controle e produção, para assegurar a qualidade de todos os passos do ciclo de transformação tecnológica e dos produtos deles oriundos (BASSANI; GONZÁLES; PETROVICK, 2005; SONAGLIO et al., 2016). As fases de transformação tecnológica podem comprometer a eficácia e/ou a segurança

do produto, assim ensaios farmacológicos e toxicológicos em animais devem ser realizados, verificando a ocorrência ou não de desvios da qualidade terapêutica dos intermediários e das formas farmacêuticas finais (SILVA et al., 2001; BASSANI; GONZÁLES; PETROVICK, 2005).

2.3.1 Seleção de espécies vegetais: estudos etnodirigidos

A utilização de plantas pelas comunidades locais, populações tradicionais ou população num contexto geral contribuem diretamente para a demonstração do potencial terapêutico que algumas espécies podem apresentar direcionando a pesquisa científica envolvendo a aplicação de várias ciências como botânica, farmacologia e fitoquímica para validação do uso, assim como na busca de precursores de fármacos sintéticos (MACIEL et al., 2002; MICHELIN et al, 2005; FREITAS JUNIOR; ALMEIDA JR., 2017).

Os estudos etnodirigidos consistem em pesquisas sobre as indicações propostas por populações específicas sobre determinados contextos de uso de espécies vegetais, destacando a exploração do conhecimento de recursos locais e suas aplicações nos sistemas de saúde e doença, com aspectos positivos como tempo e o baixo custo envolvidos na coleta dessas informações; possuindo 02 (duas) vertentes científicas: a etnobotânica e a etnofarmacologia, ferramentas importantes na busca por substâncias naturais (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006).

Albuquerque (2005) definiu etnobotânica como: “o estudo da inter-relação direta entre pessoas de culturas viventes e as plantas do seu meio”. Ela estuda o conhecimento humano sobre as plantas e suas relações, tornando possível a compreensão do relacionamento entre os homens e a flora que os cerca, agindo como importante agente de conservação e difusão do conhecimento das comunidades tradicionais (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006; CEE, 2016).

Derivada da etnobotânica uma das áreas de maior destaque é a de investigação e resgate do conhecimento popular de plantas e seu uso para fins medicinais, originando a etnofarmacologia, que trabalha com a exploração científica interdisciplinar dos agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados pelo homem, sendo estratégia importante para investigação da utilização não só de plantas, mas qualquer recurso natural para fins terapêuticos (FRANCO, 2011; ROGERIO, 2014; QUIRINO, 2015).

A etnofarmacologia é de grande contribuição tanto no processo de pesquisa de espécies

vegetais, como no desenvolvimento de fitoterápicos, pois o uso prolongado por determinados grupos étnicos e/ou populações tradicionais pode ser encarado como pré-triagem quanto à utilidade terapêutica; porém não é suficiente para validar plantas como medicamentos (OLIVEIRA et al., 2009; RANGEL; BRANGANÇA, 2009; ALBUQUERQUE et al., 2014).

Assim, estudos etnofarmacológicos têm como objetivo testar hipóteses sugeridas tradicionalmente, fornecendo subsídios no estabelecimento de critérios de inclusão e/ou exclusão de espécies vegetais para perda de peso e para prosseguimento dos estudos de validação (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006; ALBUQUERQUE et al., 2010).

Para realização de um levantamento etnodirigido, o pesquisador deve seguir um roteiro detalhado e específico, que inclui principalmente: caracterização da área de estudo, definição da população, detalhamento das características da população a ser estudada, identificação de população tradicional ou não, delimitação do tamanho da amostra e do tipo de amostragem, escolha das informações a serem colhidas e quais as técnicas, equipamentos serão utilizadas para tal, qual a forma de identificação do recurso referido, quais métodos estatísticos serão usados para análise, entre outros; isso tudo culminando com a discussão dos resultados que permite comprovar ou anular a hipótese proposta (ALBUQUERQUE et al., 2010b; GODINHO, 2017).

Com relação a qualidade dos estudos etnofarmacológicos as pesquisas enfrentam problemas com destaque ao delineamento inadequado para coleta de dados, que engloba desde a seleção dos participantes até os métodos mais adequados para extração das informações desejadas (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2009). Para a coleta de dados nessas pesquisas, é muito comum o uso de questionários durante as entrevistas, no entanto essa ferramenta precisa ser estruturada de acordo com o contexto cultural em cada estudo para alcançar seus objetivos (SIMÕES, 2010). Outro aspecto relevante é a identificação dos recursos naturais mencionados durante os inquéritos, pois essa etapa é essencial para a continuidade do estudo, já que cada recurso terá composição química e, conseqüentemente, ações biológicas específicas (BENNETT; BALICK, 2014).

Além dessas fases da coleta e análise dos dados etnofarmacológicos, seguida da identificação dos recursos naturais, sejam eles de origem vegetal, animal ou mineral; as principais etapas a serem seguidas em uma pesquisa etnofarmacológica são: pesquisa bibliográfica em banco de dados; análise química preliminar para detectar as classes de compostos presentes no produto natural e/ou preparação utilizada pela população, estudo

farmacológico preliminar em modelos experimentais; fracionamento químico; estudo farmacológico abrangente e toxicológicos das frações de interesse e elucidação estrutural das substâncias ativas isoladas ou obtenção de derivados (ELISABETSKY; SOUZA, 2010; HARVEY et al., 2014).

O Grupo de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão com estudos locais vem demonstrando nos últimos anos que a estratégia de uso da ferramenta da etnofarmacologia na seleção de espécies vegetais apresenta bons resultados e perspectivas nessa área, valendo destacar estudos de Neiva et al. (2014) e Vieira et al. (2014) que identificaram e comprovaram, respectivamente, espécies vegetais com ação anti-*Giardia* e antimicrobiana e anticariogênica. Além desses, estudo etnofarmacológico de Godinho (2017) relatou que são referidos popularmente diferentes usos terapêuticos para *Attalea speciosa*, com ênfase às categorias metabólicas e nutricionais; e estudo de Ferreira (2018) observou que a prática popular do uso de plantas como recurso terapêutico em crianças continua preservada e que utilizada de maneira indiscriminada pode representar risco a população.

Importante enfatizar que estudo local tem demonstrado a representatividade da pesquisa etnofarmacológica como ferramenta científicas na seleção de espécies vegetais para pesquisas *in vitro* e *in vivo* que comprovem a eficácia, segurança e qualidade das ações farmacológicas antiobesidade e, portanto, merecem ser continuados na perspectiva de validação (FREITAS JUNIOR; ALMEIDA JR, 2017).

Vale, ainda destacar que, com a identificação dos recursos naturais referidos no levantamento etnofarmacológico, a exemplo das espécies vegetais, necessariamente deve ser realizado a investigação dos trabalhos já desenvolvidos com tais espécies, disponibilizados nas bases de dados. A análise comparativa da indicação terapêutica referida pelos entrevistados aos dados científicos pode indicar concordância de uso com indicativo de potencialidade farmacológica da espécie ou revelar uso inadequado de espécies vegetais passíveis de desencadear efeitos adversos (GODINHO, 2017). Os efeitos adversos associados ao uso popular de plantas medicinais podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos (SILVEIRA, 2008; COSTA et al., 2012).

Levantamentos etnofarmacológicos locais desenvolvidos pelo Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão comprovam uso popular de espécies vegetais para fins terapêuticos que podem desencadear efeitos adversos intrínsecos e extrínsecos (AMARAL et al., 2001; AMARAL et al., 2003; SANTOS, 2004; AMARAL, 2007; COSTA,

2012; LIMA, 2012; SANTOS, 2012; GODINHO, 2014; NEIVA et al., 2014; VIEIRA et al., 2014; BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016; BATALHA JÚNIOR, 2017; GODINHO, 2017; FERREIRA, 2018; GONDIM, 2019; MORAIS, 2019).

A caracterização do uso popular de plantas inadequado, com evidências de possíveis efeitos adversos intrínsecos e extrínsecos, devem alertar para a conscientização do pleno exercício da Farmacovigilância em Fitoterapia; exigência essa já enfatizada por mais de uma década, em estudo de Silveira; Bandeira; Arrais (2008) quando o problema já era emergente; mas ainda incipiente no país e no mundo.

Assim, compreendendo a Farmacovigilância como ciência que se refere à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (WHO, 2003); possibilitando detectar precocemente eventos adversos conhecidos ou não, monitorando também possíveis aumentos na incidência dos mesmos; com avaliação dos benefícios e riscos do produto, para assegurar qualidade, segurança e eficácia compatíveis com uso racional (ANVISA, 2009); é viável que implantação de um sistema efetivo de farmacovigilância na área de fitoterapia venha minimizar tais riscos (NICOLETTI et al., 2015; LEAL; TELLIS, 2016).

Nesse contexto evidenciamos a abrangência da pesquisa etnofarmacológica, com seu já tão divulgado potencial na contribuição das investigações para P & D como estratégia no difícil processo de seleção de espécies vegetais para estudos de validação, bem como para nortear ações efetivas de Farmacovigilância, na perspectiva real de minimizar riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas para fins medicinais.

2.3.2 Estudo de padronização de extratos vegetais

Nos estudos de validação de espécies vegetais devemos destacar ainda a necessidade de direcionar esforços e recursos nos estudos de padronização, principalmente dos extratos vegetais, os quais representam as preparações intermediárias ou acabadas mais frequentemente empregadas nas formulações fitoterápicas, envolvendo várias etapas operacionais com diferentes variáveis, que podem alterar a estabilidade dos constituintes químicos e, conseqüentemente, a atividade terapêutica desejada (COUTO, 2012; SONAGLIO et al., 2016; LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA et al., 2021).

Para garantir a uniformidade de um fitoterápico com reprodutibilidade e constância da sua qualidade é necessário a estabilidade química da matéria prima vegetal em todas as

etapas operacionais, avaliada pela integridade dos constituintes químicos e/ou controle da atividade biológica (TOLEDO et al., 2003; LAPA et al., 2004; SIMÕES et al., 2017).

De acordo com Migliato et al. (2011) os estudos de padronização devem priorizar a avaliação dos extrativos vegetais por meio de planejamento fatorial, enfatizando a definição das variáveis que influenciam na extração, já que essa representa a etapa fundamental na obtenção de fitoterápicos, garantindo a separação de substâncias de interesse da matriz complexa (SCHAFRANSKI et al., 2019). Entre as variáveis que podem influenciar a extração estão a granulometria, qualidade e quantidade de solvente, método extrativo, temperatura, tempo, tensão superficial e pH (FONSÊCA, 2005; BASTOS et al., 2017; BAJES et al., 2020).

São descritos diversos procedimentos extrativos classificados em sistema aberto ou fechado, frio ou quente, exaustivo ou não; destacando dentre esses a maceração, percolação, extração em aparelho de Soxhlet e maceração assistida por ultrassom como procedimentos muito utilizados na extração de metabólitos secundários (VÁZQUEZ et al., 2015; CARDOSO et al., 2017).

A padronização dos extratos vegetais fundamentada na análise química de constituintes ou metabólitos secundários representa parâmetro de avaliação de integridade indispensável no controle de qualidade, considerando que as matérias primas vegetais podem apresentar variabilidade na composição química, dependendo de vários fatores intrínsecos e extrínsecos, como sazonalidade, ritmo circadiano, desenvolvimento do vegetal, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, nutrientes, altitude entre outros; influenciando assim, na concentração de constituintes químicos no material vegetal e, conseqüentemente, no valor terapêutico das preparações derivadas ou fitoterápicos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; BAJES et al., 2020).

Os estudos químicos ou fitoquímicos para padronização compreendem etapas de avaliação qualitativa e quantitativa de constituintes ou metabólitos secundários, identificação, isolamento e elucidação estrutural dos princípios ativos ou substâncias responsáveis pela ação biológica, empregando métodos químicos, físicos e/ou físico-químicos envolvendo técnicas de caracterização, métodos cromatográficos, espectrometria de massa, espectroscopia no ultravioleta, no visível e no infravermelho; bem como a ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono (WAGNER; BLADT, 1996; COLLINS et al., 1997; SILVERSTEIN et al., 2002; MATOS, 2009; FALKENBERG et al., 2016; LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA et al., 2021).

Importante destacar que a padronização de um extrato envolve não só a avaliação e controle de qualidade da integridade química, mas, especialmente, o doseamento biológico (SILVA, 2004). A padronização de extratos vegetais fundamentada nos ensaios biológicos, com monitoramento da atividade farmacológica, desponta como alternativa promissora e segura para garantir a estabilidade dos extratos, produto fitoterápico intermediário ou acabado, fundamentando o desenvolvimento de metodologia analítica para padronização baseado no controle biológico (MIGUEL; MIGUEL, 2000; LAPA et al., 2004; SONAGLIO et al., 2016).

Nesse sentido, devido à complexidade e variabilidade dos compostos químicos das espécies vegetais, com consecutiva perda da integridade da composição química vegetal e, conseqüentemente, da resposta biológica, na garantia de obtenção de produtos vegetais de qualidade, os estudos de padronização possibilitam, ainda, o desenvolvimento, validação e aplicação de metodologias analíticas para o controle de qualidade, com a definição das substâncias ativas ou majoritárias, os marcadores analíticos e/ou ativos, a serem monitorizados da droga vegetal ao produto acabado para certificação da qualidade (LIMA, 2009; SIMÕES et al., 2017).

2.3.3 Avaliação de segurança

O emprego de plantas no tratamento de diferentes doenças ocorre há anos e vem sendo explorado até os dias atuais. Porém, a ideia de que plantas com fins medicinais são sempre seguras e livres de efeitos colaterais deve ser revista numa ótica mais realista e responsável, sendo constatado que por desconhecimento e/ou divulgação errônea das vantagens, benefícios e propriedades atribuídas a essa prática, têm sido disponibilizados produtos ditos medicinais de origem vegetal sem a garantia efetiva da recuperação e/ou preservação da saúde do usuário, expondo, assim, a população a riscos e perigos (VEIGA JÚNIOR, 2008, SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; GODINHO, 2014; GONÇALVES, 2016).

Os efeitos adversos associados ao uso de plantas medicinais sem garantia de segurança podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos (SILVEIRA, 2008; COSTA et al., 2012). Os efeitos adversos são intrínsecos quando relacionados à constituição química da planta, relacionados à ação farmacológica do fitoterápico; podendo ser do tipo A, quando houver toxicidade previsível, overdose ou interação com outros fármacos ou tipo B, no caso de reações idiossincráticas (SILVEIRA et al., 2008; CAMPOS et al., 2016). As plantas possuem em sua complexidade química várias substâncias produtos da biossíntese que pode ser

potencialmente tóxicas para uso humano, podendo ocasionar efeitos imediatos facilmente correlacionados com a sua ingestão ou efeitos que são estabelecidos ao longo prazo e de forma assintomática, com conseqüente piora no quadro clínico (LAPA et al., 2004; SIMÕES et al., 2017). Já os efeitos adversos extrínsecos são aqueles ocasionadas pelo uso de material de má qualidade, usualmente por falhas durante o processo de fabricação, tais como: falta de padronização, contaminação, adulteração, falsificação, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada (SILVEIRA, 2007; SILVEIRA, 2008; COSTA et al., 2012).

Para a maioria das terapias complementares e/ou alternativas, o perfil de segurança e eficácia é desconhecido e com evidências científicas conflitantes, colocando os pacientes em condições crônicas em perigo (DEBDEEP, 2017). Os princípios ativos presentes nas preparações à base de plantas são os principais responsáveis pela atividade biológica, contudo o seu uso de forma inadequada pode levar a diversos efeitos indesejados (SIMÕES et al., 2017). Um dos principais problemas desses produtos disponibilizados ao consumidor é a variabilidade dos constituintes químicos, o que pode estar relacionado a diversos fatores, tais como: etapas operacionais, características edafoclimáticas, propriedades genéticas e suas interações, assim como na parte da planta a ser colhida (PIRBALOUTI et al., 2015). Outro problema é relacionado com a comercialização popular desses produtos, feito com nomes populares, sem receitas, sem contra indicações e doses variáveis (SOARES NETO, 2010; WARDLE; ADAMS, 2014).

Apesar do reconhecimento do uso elevado de terapias a base de plantas, os estudos de investigação dos efeitos colaterais e interações medicamentosas são pontuais (ZORZELA et al., 2014; JATAU et al., 2016). Sendo assim, é necessário a presença de um pré-requisito obrigatório para avaliar o método de preparação, doses, componentes e ingredientes ativos, garantindo com que as plantas sejam suficientemente padronizadas e que não apresentem substâncias nocivas (PASSALACQUA et al., 2006).

Revisão de Fernandes; Félix; Nobre (2016) alerta que a maioria das espécies vegetais inclusas na RENISUS necessitam de estudos, principalmente na avaliação dos parâmetros de segurança, para a sua liberação na saúde, o que deve impulsionar e estimular os estudos de toxicidade.

Como exemplos de toxicidade por espécies vegetais empregadas para perda de peso, vale destacar os efeitos hepatotóxicos dada presença por exemplo de catequinas, lignanas e alcaloides pirrolizidínicos (CAPASSO et al., 2000; MAZZANTI et al., 2009); a ação tóxica

renal causada por espécies que contêm terpenos e saponinas; e, ainda, dermatites ocasionadas por espécies ricas em lactonas sesquiterpênicas e produtos naturais do tipo furanocumarinas (CAPASSO et al., 2000; HAMAQ et al. 2011); além da constatação que diversas substâncias isoladas de espécies ditas medicinais possuem atividades citotóxica ou genotóxica, com relação a incidência de tumores (AMES, 1983; VARANDA et al., 2006; DA SILVA et al., 2017).

A complexidade da constituição química das espécies vegetais, assim como podem desencadear efeitos terapêuticos, contribuindo efetivamente no arsenal terapêutico, podem também desencadear respostas prejudiciais, como sintomas agudos em curto prazo de efeitos tóxicos, como distúrbios gastrointestinais, efeitos dermatológicos, ou desfechos adversos em longo prazo, como câncer, danos no fígado e nos rins, disfunções reprodutivas, defeitos congênitos, lesão ao sistema nervoso central e várias morbidades podem estar associadas ao uso de plantas; comprovando, assim, que a utilização de espécies vegetais não deve ser considerada livre de riscos (MOREIRA et al., 2014; ZENI et al., 2017).

Apesar das evidências dos riscos e perigos associados ao uso de espécies vegetais sem comprovação de segurança e eficácia, a literatura no tema específico ainda é escassa, com carência de informações de intoxicações, dados farmacológicos (farmacodinâmica e farmacocinética) e dos estudos das interações comuns ou previstas entre preparações a base de plantas e os fármacos sintéticos; o que pode representar dificuldade já que, enquanto as drogas sintéticas geralmente consistem em único princípio ativo, as espécies vegetais representam mistura complexa de várias substâncias químicas. Situação agravada, ainda, pela insuficiência de estudos de validação de espécies vegetais, dos estudos da pré-comercialização e requisitos de vigilância pós-comercialização dessas preparações (BALBINO; DIAS, 2010; GEORGE, 2011; CAMPOS et al., 2016).

Vale, ainda, enfatizar que a maioria dos estudos que investigaram os efeitos das espécies vegetais, a exemplo das empregadas para perda de peso que é foco do nosso estudo, foram realizados em modelos animais. Assim, o potencial anti-obesidade evidenciado nos estudos pré-clínicos (*in vitro*, *in silico*, *in vivo*) deve ser também comprovados nos estudos clínicos para elucidação dos mecanismos de ação subjacentes, segurança a longo prazo e potenciais efeitos toxicológicos para uso adequado em humanos (CERCATO et al., 2015; ROCHA et al., 2017).

2.3.3.1 Estudos de toxicidade pré-clínico

Os estudos pré-clínicos são realizados para avaliar potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano, podendo ser agrupados em 03 (três) categorias: os farmacológicos, os farmacocinéticos e os toxicológicos. Os testes de toxicidade são utilizados para classificar e rotular corretamente substâncias mediante seu potencial de letalidade ou nocividade de acordo com a legislação. Além disso, outros fatores são investigados nestes estudos, como: potencial de toxicidade em órgãos específicos, relação dose-resposta e avaliação comportamental (COECKE et al., 2005; PRIETO et al., 2006; EMA, 2013; WANG et al., 2019).

Os ensaios toxicológicos pré-clínicos são realizados usando testes *in vitro* e *in vivo*, contudo, há um maior estímulo aos testes *in vitro* devido à pressão exercida pela sociedade para reduzir o número de animais usados na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, mas é importante salientar que os testes *in vivo* sustentam a maior fonte de informação para avaliar a segurança e eficácia dos fármacos (TIMBRELL, 2009).

a) Ensaio de toxicidade *in vitro*

São testes que podem substituir ou diminuir o uso de animais na experimentação, em obediência ao princípio dos 3R's que são: redução (*reduction*) reduzir o número de animais; refinamento (*refinement*) diminuir a severidade dos processos e substituição (*replacement*) substituir experimentos que utilizam animais por outro que não necessitem (REPETTO; REPETTO, 1995).

Essas técnicas compreendem a utilização de organismos como: bactérias, fungos, algas e crustáceos além de frações subcelulares presentes no sistema biológico como suspensões celulares, cultivo de tecidos, cultivos celulares, enzimas e proteínas. A finalidade desses ensaios é de substituir os ensaios com animais, ou de poderem servir como prévia de um estudo toxicológico *in vivo*, complementando e melhorando a sensibilidade e especificidade de estudos com animais (FRAZIER, 1992; CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005).

Um dos métodos *in vitro* amplamente utilizados em triagem de substâncias de origem vegetal é o método que utiliza o microcrustáceo *Artemia salina* Leach.; dada simplicidade com que pode ser manuseado; rapidez e o baixo custo favorecendo a utilização em diversos estudos. Ensaios de letalidade são muito utilizados em análises preliminares de toxicidade geral podendo estimar a dose média letal (DL₅₀) (LUNA et al., 2005).

Outro método *in vitro* é a atividade hemolítica, já que na hemólise ocorre ruptura dos

eritrócitos com liberação de hemoglobina e a mesma livre no plasma é prejudicial à saúde causando sérios danos em órgãos vitais tais como fígado, rins e coração, sendo necessário dessa maneira a observação da referida atividade (CARVALHO et al., 2007).

Pode ainda ser utilizado a citotoxicidade, entre as linhagens celulares empregadas nesse modelo podemos citar: células humanas normais; linhagens de células cancerígenas Hep-2 (células de tumor de laringe humana), NCI-H292 (carcinoma muco epidermoide de pulmão) e KB (carcinoma epidermoide nasofaríngeo); IMR- 90 (fibroblastos de pulmão) e VERO (células normais de rim de macaco verde africano), que avalia os danos causados à célula, a formação ou não de colônias celulares e a viabilidade celular (SANTOS et al., 2010). O uso de culturas de células tem se tornado um modelo muito apreciado, pois são reprodutíveis, sensíveis e rápidos (ROGERO et al., 2003).

b) Ensaio de toxicidade *in vivo*

A avaliação da toxicidade animal é realizada visando determinar o potencial das substâncias em causar danos aos seres vivos. Estes testes são utilizados para classificar, e de maneira correta, rotular substâncias mediante seu potencial de letalidade ou nocividade como determinado pela legislação. Além disso, outros fatores são investigados, tais como: potencial de toxicidade em órgãos específicos, relação dose-resposta e avaliação comportamental (BLAAUBOER, 2003; COECKE et al., 2005; PRIETO et al., 2006).

Na primeira etapa do estudo toxicológico *in vivo* na fase pré-clínica no desenvolvimento de um medicamento, ocorre a avaliação da toxicidade aguda, que é realizada por administração única ou em frações em um período de vinte quatro horas, em doses bastante superiores a dose terapêutica (HAYES, 1994). Em relação ao modelo animal a ser estudado, devem ser conduzidos com no mínimo duas espécies de mamíferos. Devendo utilizar 02 (duas) vias de administração: (1) a pretendida para administração em humanos e (2) a parenteral. Se a administração endovenosa for a pretendida para uso em humanos, a utilização de apenas esta via para estudos de toxicidade de dose única é suficiente. Quando a via pretendida para uso em humanos for a oral, é recomendável a administração do produto em animais por gavagem (ANVISA, 2013).

Na avaliação da toxicidade aguda a dose limite a ser testada é de 1000 mg/kg/dia para roedores e não roedores. No experimento os animais deverão ser observados por no mínimo 14 dias após a administração da substância teste. No dia da administração os animais devem

ser observados no mínimo duas vezes e posteriormente, no mínimo uma vez ao dia (ANVISA, 2013).

Em relação a avaliação da toxicidade de doses repetidas, neste caso a crônica, tem como objetivo caracterizar o perfil toxicológico de substâncias após várias administrações em períodos de tempo previamente determinados; duração dos estudos de toxicidade de doses repetidas é entre 2 semanas e 6 meses de intervenção (ANVISA, 2013). A partir destes estudos, é possível avaliar e determinar os efeitos tóxicos em órgãos-alvo, nas funções fisiológicas, hematológicas, bioquímicas e histopatológicas (BARLOW et al., 2002; WHO, 2004).

Nos testes de toxicidade subcrônica, ou de curta duração, estuda-se o efeito tóxico após exposição prolongada ao agente tóxico, o que permite identificar se o efeito é acumulativo ou não, e auxilia na detecção dos órgãos afetados após serem submetidos a doses múltiplas. Os animais devem ser observados ao menos uma vez ao dia quanto ao consumo de ração, peso, mudança de cor, textura do pelo, alteração motora e alteração de comportamento (MOURA et al., 2012).

Em relação ao modelo animal a ser estudado, o ideal é ser conduzido com no mínimo duas espécies de mamíferos, incluindo uma espécie não roedora. A amostra deve contemplar números iguais de machos e fêmeas (a utilização de apenas um dos sexos deve ser justificada pela indicação) (ANVISA, 2013).

Quanto à via de administração, deverá ser utilizada a via em que a droga será administrada em humanos, mas se a absorção em animais for limitada em relação ao homem, também uma via parenteral. As doses utilizadas em estudos de administrações repetidas são estabelecidas a partir das informações produzidas em estudos de toxicidade aguda ou testes piloto para indicação de doses. Geralmente, 03 (três) doses são utilizadas, sendo a mais alta escolhida com a expectativa de produzir efeitos tóxicos observáveis, mas não morte nem sofrimento intenso e respeitando o limite máximo de 1000 mg/kg/dia em roedores e não-roedores (ANVISA, 2013).

Os parâmetros que são analisados em roedores são: mortalidade, sinais clínicos (incluindo parâmetros comportamentais); variações no peso corporal e no consumo de ração e água, patologia clínica (hematologia, bioquímica); duração e reversibilidade da toxicidade; investigações anátomo e histopatológicas (ANVISA, 2013; WANG et al., 2019).

2.3.4 Avaliação da eficácia farmacológica na perda de peso

A obesidade é geralmente induzida pelo aumento do tamanho dos adipócitos e recrutando de novos adipócitos pelas células precursoras, estes 02 (dois) processos são totalmente dependentes da regulação da diferenciação dos adipócitos, e a maioria das drogas anti-obesogênicas são desenvolvidas com base nesses mecanismos; com dois tipos de medicamentos principais disponíveis no mercado (CHAPUT; ST-PIERRE; TREMBLAY, 2007). Um deles é orlistate, que reduz a absorção de gordura intestinal através da inibição da atividade da enzima lipase pancreática (HUTTON; FERGUSSON, 2004; DREW; DIXON; DIXON; 2007) e o outro é a sibutramina, uma droga anoréxica, que reduz o apetite (POSTON; FOREYT, 2004; TZIOMALOS; KRASSAS; TZOTZAS, 2009). Ambas as drogas foram relatadas por ter efeitos colaterais importantes como: aumento da pressão arterial, constipação, dor de cabeça, boca seca, fezes oleosas e insônia; além de não serem ou serem pouco acessíveis a população, especialmente nos países em desenvolvimento (SLOVACEK; PAVLIK; SLOVACKOVA; 2008; KARAMADOUKIS et al., 2009).

Portanto, a demanda de medicamentos naturais antiobesidade tem aumentado nos últimos anos, na perspectiva de obtenção de bioproduto com menos efeitos colaterais e menor custo. Com isso faz se necessário demonstrar a eficácia das espécies vegetais na perda de peso, avaliação realizada geralmente através dos testes *in vitro*, *in silico* e *in vivo*; para então seguir a validação em ensaios clínicos (MOPURI; ISLAM, 2017).

Os lipídios da dieta representam a maior fonte de calorias indesejadas e são compostos, de aproximadamente, 90% de triglicerídeos, com isso uma importante abordagem para tratamentos de redução de peso é inibir a digestão e a absorção de triglicerídeos, inibindo a lipase pancreática, que é a enzima responsável pela hidrólise e posterior absorção de lipídios (ALMEIDA et al., 2009). Conseqüentemente, a inibição da lipase pancreática é um dos mecanismos de eficácia *in vitro*, mais amplamente estudados para determinar o potencial de produtos naturais como agentes para perda de peso (DE SOUZA et al., 2012; FATHIMA; KHANUM; ILAIYARAJA, 2018; BAJES et al., 2020).

Inibidores da lipase são ainda a estratégia mais segura para o tratamento da obesidade a longo prazo. Além disso, seu uso pode diminuir os níveis cronicamente elevados de ácidos graxos que levam a lipotoxicidade (POITOUT; ROBERTSON, 2008); portanto, monitorar esta enzima fornece uma triagem eficiente de agentes anti-obesidade a partir de espécies vegetais. Além da lipase pancreática a eficácia anti-obesidade de algumas espécies pode ser

avaliada *in vitro* também pelo efeito inibitório sobre outras enzimas digestivas como: alfa-amilase e alfa-glicosidase; e, ainda, a inibição do acúmulo de lipídeo em pré-adipócitos da linhagem celular 3T3-L1 (FATHIMA; KHANUM; ILAIYARAJA, 2018).

A hidrólise do amido ao dissacarídeo e, em seguida monossacarídeo é realizado pelas enzimas alfa-amilase e alfa-glucosidase. A alfa-amilase é uma enzima digestiva secretada pelo pâncreas e glândulas salivares e a alfa-glucosidase é a enzima que hidrolisa carboidratos secretadas pelas células do intestino delgado (BARRETT; FARHADI; SMITH, 2018). O modelo *in vitro* usando pré-adipócitos da linhagem celular 3T3-L1, é um sistema já bem estabelecido para estudar adiposidade; essa linhagem celular é responsável por diferenciar os pré-adipócitos em adipócitos pelo acúmulo de gotículas de lipídios (VARINLI et al., 2015).

Vale ressaltar que a maioria dos estudos *in vitro* são realizados via ensaio de inibição de enzimas e utiliza técnicas de cultura celular, por possuírem mais vantagens não só devido ao menor uso de produtos químicos, mas também devido a determinação precoce da eficácia de drogas ou produtos naturais. Com base nos resultados desses estudos *in vitro*, algumas plantas com atividade anti-obesogênicas mais potentes, continuam a serem estudadas em níveis *in vivo* usando vários modelos animais, entretanto deve-se também realizar estudos de toxicidade, contribuindo para oferta de medicamentos naturais alternativos mais seguros (MOPURI; ISLAM, 2017; FATHIMA; KHANUM; ILAIYARAJA, 2018).

Ensaio pré-clínicos *in vivo* são caracterizados geralmente pela indução de obesidade nos animais e conseqüentemente a exposição dos mesmos aos extratos vegetais pesquisados. Um aspecto muito importante a ser considerado no desempenho de experimentos animais é a via de administração do material em investigação. Geralmente, os produtos investigados devem ser administrados através da via de administração esperada, e a via oral é a mais comum na maioria dos casos de produtos fitoterápicos (MOPURI; ISLAM, 2017).

Estudos com modelos animais fornecem informações valiosas sobre obesidade; apesar das constantes melhorias e refinamentos em modelos baseados em células, uma avaliação metabólica cuidadosa dos efeitos nos modelos *in vivo* é vital antes que os produtos possam ser levadas para avaliação clínica e divulgação comercial. A escolha de um método específico para medir a composição corporal dos animais necessita de exatidão, precisão, conveniência, custo e segurança. É importante observar que, antes de selecionar qualquer um dos modelos animais descritos, os pesquisadores devem considerar o método ou métodos que serão usados para medir a composição corporal, se esse for um objetivo do estudo (KLEINERT

et al., 2018).

Revisão de Kleinert et al. (2018) descreveu os principais métodos para medir a composição corporal em modelos animais de obesidade: peso corporal de animais inteiros; peso de órgãos-alvo; análises químicas de todo corpo (carcaça); DXA-absorção de raios X por tecidos de diferentes densidades (BROMMAGE, 2003); absorção de raios X por tecidos de diferentes densidades por meio de *software* de quantificação; ressonância magnética nuclear dos tecidos (NIXON et al., 2010) e ressonância magnética nuclear em um campo magnético forte (JAMES et al., 2009).

A revisão trouxe ainda as principais vantagens e desvantagens de diferentes classes de modelos animais utilizados na pesquisa da obesidade e comorbidade diabetes *mellitus* tipo 2, abrangendo uma ampla gama de modelos animais entre eles: não mamíferos; animais de grande porte e roedores. Como regra geral, modelos não-mamíferos têm a vantagem de baixo custo de manutenção, um ciclo de vida curto e a disponibilidade de diversas ferramentas de edição de genes; no entanto, o seu valor de comparação é limitado, dada a sua anatomia e fisiologia distintas. Em contraste, a fisiologia dos modelos de animais de grande porte, incluindo o cão e o porco, e especialmente a dos primatas não humanos, assemelha-se muito à fisiologia humana, entretanto a desvantagem é que essas espécies têm altos custos de manutenção e especialmente longos ciclos de vida e cada reprodução produz apenas um baixo número de descendentes durante a sua vida, estes modelos são indesejáveis para experiências de grande escala e com pouco tempo (KLEINERT et al., 2018).

Já os pequenos roedores, especialmente ratos/camundongos de laboratório tem fisiologia mais próxima aos humanos do que os modelos não-mamíferos, seu pequeno tamanho, alta fecundidade e ciclo de vida curto, juntamente com a relativa facilidade de editar seu genoma, explica sua popularidade e elevada utilização (REES; ALCOLADO, 2005).

A obesidade em modelos animais pode ser instalada principalmente por: indução pela dieta, que tem considerável validade quando comparada a obesidade humana; em um procedimento típico, ratos ou camundongos têm livre acesso a alimentos ricos em calorias altamente enriquecida em gorduras ou outros ingredientes de interesse, como açúcar ou sódio, e a progressão da obesidade bem como comorbidades relacionadas são monitoradas (NILSSON et al., 2012; KLEINERT et al., 2018).

Indução mecânica ou química, pesquisas sobre o papel do cérebro na obesidade demonstra que lesões no hipotálamo levam à hiperfagia, ganho de peso e adiposidade (KING,

2006). E, ainda, por indução com L-glutamato monossódico (MSG), neste modelo, a administração de MSG a ratos recém-nascidos resulta em danos aos núcleos hipotalâmicos, levando a redução da produção do hormônio do crescimento e um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo; na idade adulta, os ratos obesos com MSG apresentam crescimento atrofiado, obesidade abdominal, hiperinsulinemia, resistência a insulina, intolerância a glicose e dislipidemia (MIRANDA et al., 2014; SANCHES et al., 2016).

Após obesidade instalada, mensurado normalmente através do cálculo do Índice de Lee (BERNARDIS; PATTERSON, 1968), a avaliação da eficácia do produto natural em modelos *in vivo* envolve a administração dos extratos vegetais com provável atividade antiobesidade nos animais, atuando principalmente no metabolismo das lipoproteínas (ADENEYE; ADEYEMI; AGBAJE, 2010; YAMAMOTO et al., 2011). Na avaliação da

eficácia é determinado o peso dos animais, o consumo alimentar e ainda o efeito do tratamento com extrato sobre parâmetros bioquímicos, morfometria dos tecidos adiposos (FRANÇA et al., 2014), atividade lipolítica *ex vivo* (SANCHES et al., 2016) e efeito sobre o conteúdo lipídico hepático e muscular (FREEDMAN et al., 2005).

Estudos em modelos animais de doenças direcionadas são também essenciais na identificação de possíveis efeitos adversos não desejados e toxicidades, protegendo assim os voluntários saudáveis e pacientes inscritos em estudos clínicos consecutivos. Claro, há uma necessidade constante de melhorar, ajustar e refinar modelos pré-clínicos para espelhar significativamente observações e processos; assim, falhas ao selecionar e usar modelos animais apropriados impede a descoberta bem-sucedida e o desenvolvimento de terapias mais potentes com o potencial de parar pandemias como obesidade (KLEINERT et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense empregadas na prática popular como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso.

3.2 Objetivos específicos

- a) Desenvolver estudo de revisão das espécies vegetais mais frequentemente referidas de emprego na perda de peso, com ênfase aos parâmetros de segurança;
- b) Realizar estudo etnofarmacológico para investigação de espécies vegetais empregadas popularmente em São Luís, estado do Maranhão, na redução de peso corpóreo;
- c) Desenvolver estudo de padronização de espécie vegetal referida de amplo uso popular na perda de peso e de grande ocorrência local, com ênfase as análises químicas, físico-químicas e biológica *in vitro*;
- d) Realizar ensaio de toxicidade subcrônica em modelo animal com a espécie vegetal referida de amplo uso popular na perda de peso e de grande ocorrência local;
- e) Contribuir na pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos na perda de peso; bem como estimular a Farmacovigilância em Fitoterapia, na perspectiva real de minimizar riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas para perda de peso.

4 RESULTADOS

4.1 Capítulo I

Espécies vegetais empregadas na perda de peso: uma revisão dos estudos de toxicidade

Artigo aceito **Ciência e Natura**

(ISSN: 0100-8307)

Qualis Medicina I: C

Plant species used in weight loss: a review of toxicity studies

Camila Arguelo Biberg Maribondo^{1*}, Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹, Talison Taylon Diniz Ferreira¹, Lucas Martins França², Antonio Marcus de Andrade Paes², Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹ Phytotherapy Laboratory, Federal University of Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil.

² Laboratory of Experimental Physiology, Federal University of Maranhão, Bacanga Campus, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil.

*Correspondência: cabiberg@hotmail.com

RESUMO

O aumento de peso como sobrepeso e obesidade é descrito como uma epidemia global, condição que proporciona aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Produtos naturais de origem vegetal podem ser úteis como recursos para emagrecimento, mas deve ser enfatizado que o uso empírico de espécies vegetais para fins medicinais representa sério problema à saúde pública, exigindo garantia de segurança, com desenvolvimento dos estudos de toxicidade. Estudos nacionais constataam o frequente uso popular de *Annona muricata* L. (graviola); *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja); *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), *Cynara scolymus* L. (alcachofra) e *Hancornia speciosa* Gomes (mangaba) na perda de peso; com ampla comercialização, dada crença popular da segurança e ausência de riscos por representarem produtos naturais. O objetivo foi revisar os estudos de toxicidade dessas espécies vegetais referidas de amplo uso popular no sobrepeso e obesidade; visando contribuir para a Farmacovigilância em Fitoterapia. A partir de dados etnofarmacológicos nacionais foi realizado levantamento dos aspectos de toxicidade nas bases de dados: PubMed, Scopus, GoogleScholar e Web of Science usando como termos: nome científico e sinónimas; carcinogenicidade, citotoxicidade, efeitos adversos, emagrecimento, etnofarmacologia, farmacovigilância, hematotoxicidade, hepatotoxicidade, interação, intoxicação, medicina tradicional, mutagenicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, obesidade, perda de peso, planta medicinal, reações extrínsecas, reações intrínsecas, sinergismo, teratogenicidade, toxicidade e uso popular. A revisão utilizou 195 publicações, resultando na elaboração de uma tabela, apresentando dados sobre as espécies. Embora das espécies vegetais selecionadas nessa revisão serem amplamente referidas de uso popular na perda de peso, constatamos que os parâmetros de eficácia e segurança terapêutica para tal uso como alternativa ou complemento terapêutico no sobrepeso, obesidade e/ou suas comorbidades, ainda não foram totalmente evidenciados; expondo, assim, os usuários a riscos. Nesse sentido, os estudos de validação de tais espécies, de âmbito inter e multidisciplinar, devem ser estimulados.

Palavras-chave: plantas medicinais; etnofarmacologia; obesidade; terapia alternativa; farmacovigilância.

ABSTRACT

Weight gain as overweight or obesity is described as a global epidemic, a condition that provides increased rates of morbidity and mortality. Natural plant products may be useful as resources for weight loss, but it should be emphasized that the empirical use of plant species for medicinal purposes represents a serious public health problem requiring safety assurance with the development of toxicity studies. National studies confirm the frequent use of *Annona muricata* L. (soursop); *Baccharis trimera* (Less.) DC. (gorse); *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (green tea), *Cynara scolymus* L. (artichoke) and *Hancornia speciosa* Gomes (mangaba) on

weight loss; with widespread commercialization, given a popular belief in safety and absence of risks because they represent natural products. Aim was to review the toxicity studies of these vegetal species referred to widely used in overweight or obesity; aiming to contribute to Pharmacovigilance in Phytotherapy. Based on national ethnopharmacological data, a survey of toxicity aspects was carried out in the databases: PubMed, Scopus, Google Scholar and Web of Science using the terms: scientific name and botanical synonymies of the most mentioned species of popular use in the inventoried studies; carcinogenicity, cytotoxicity, adverse effects, weight loss, ethnopharmacology, pharmacovigilance, hematotoxicity, hepatotoxicity, interaction, intoxication, herbal medicine, traditional medicine, mutagenicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, obesity, weight loss, medicinal plant, extrinsic reactions, intrinsic reactions, synergism, teratogenicity, toxicity and popular use. The review used 195 publications, resulting in the table, presenting data on the species. Although the plant species selected in this review are widely reported of popular use in weight loss, we found that the parameters of efficacy and therapeutic safety for such use as an alternative or therapeutic supplement in overweight, obesity and/or their comorbidities, have not yet been fully evidenced; thus, exposing users to risks. In this sense, validation studies of such species, of inter and multidisciplinary scope, should be stimulated.

Keywords: medicinal plants; ethnopharmacology; obesity; alternative therapy; pharmacovigilance.

Introduction

The increase in weight as overweight or obese is described as a global epidemic, with more than 1.9 billion adults overweight and about 650 million obese; over 41 million children under 5 years old and over 340 million children and adolescents between 5 and 19 years old are overweight or obese, a condition that leads to increased rates of morbidity and mortality, with records of 2,8 million deaths as a result of obesity (WHO, 2017); in addition to being considered an important risk factor for serious chronic non-communicable diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, musculoskeletal disorders and some types of cancer (ELLULU et al., 2014; SONG et al., 2016).

The society also suffers from the overvaluation of thinness as a standard of beauty, mainly imposed by the media, contributing to the development of eating disorders, especially among adolescents and young adults (VAZ; BENNEMANN, 2014; ORTIZ et al., 2019). Faced with this socially established pattern of beauty, the population has frequently resorted to various means for weight loss, such as diets, synthetic drugs, natural products and surgeries (ABESO, 2010; APOVIAN et al., 2015).

Natural products of plant origin can be useful as resources for weight loss and as therapeutic potential of some species, data recognized by validation studies (DA SILVA et al., 2010; PINTO, 2013). As demonstrated, with methanolic extract of the flowers of *Camellia sinensis* (L.) Kuntze causing inhibitory effects on weight gain and visceral fats (HAMAO et al., 2011); the ethanolic extract of dry leaves of *Ligustrum robustum* Blume with anti-obesity effect in obese rats, proven by the reduction of weight, fat mass, cholesterol levels and area of adipocytes (YANG et al., 2015). Besides these, another example is the species *Syzygium cumini* (L.) Skeels, which showed a hypoglycemic effect, with an infusion of dried leaves (SOARES et al., 2000) and hydroalcoholic extract of leaves in decreased hepatic steatosis and hypertriglyceridemia in obese rodents (SANCHES et al., 2016).

But it must be emphasized that the empirical use of plant species or their derivative

products for medicinal purposes represents a serious public health problem, exposing the user to the real risk of acquisition and use of material not suitable for consumption due to misidentification, therapeutic inefficiency, erroneous use, inadequate dosage, interactions with other medications and/or foods, use of poor quality and/or toxic plants (AMARAL, 2007; CARDOSO, 2009).

As examples of toxicity by plant species used for weight loss, it is worth highlighting the hepatotoxic effects given the presence of metabolites such as catechins, lignans and pyrrolizidine alkaloids (CAPASSO et al., 2000; MAZZANTI et al., 2009); the toxic renal action caused by species containing terpenes and saponins; and, also, dermatitis caused by species-rich in sesquiterpene lactones and natural furanocoumarin products (CAPASSO et al., 2000; HAMAQ et al., 2011); in addition to the finding that several substances isolated from so-called medicinal species have cytotoxic or genotoxic activities, concerning the incidence of tumors (AMES, 1983; VARANDA, 2006; DA SILVA et al., 2017).

To ensure the safety of plant species for therapeutic use, preclinical and clinical toxicity tests should be developed, based on general toxicity assessment, acute, subacute, sub chronic or chronic dose toxicity; effects on physiological, hematological, biochemical, anatomical and histopathological parameters; in addition to genotoxicity; mutagenicity; carcinogenicity; cytotoxicity and toxicity on reproductive function. Clinical trials are also required to guarantee the safety parameters already verified in the preclinical trials, which must be conducted in humans (phases 1, 2, 3 and 4). In Brazil, the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) has published several guidelines, establishing tests that must be carried out to assess the toxicity of plant species and derived preparations, aiming at safe use (BRASIL, 2008; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014a; LAVANDEIRA, 2014; BEDROOD et al., 2018).

Studies in Brazil evidence the frequent popular use of *Annona muricata* L. (soursop); *Baccharis trimera* (Less.) DC. (gorse); *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (green tea), *Cynara scolymus* L. (artichoke) and *Hancornia speciosa* Gomes (mangaba) in weight loss; with wide commercialization in pharmaceutical establishments and informal commerce, given the popular belief of safety and absence of risks for representing natural products (DICKEL et al., 2007; CERCATO et al., 2015; GONÇALVES, 2016; FREITAS JUNIOR, 2017; FREITAS JUNIOR;

ALMEIDA JR, 2017). But some of these species are proven to have a laxative, diuretic, hepatotoxic, nephrotoxic and/or neurotoxic effect (GRANCE et al., 2008; MAZZANTI et al., 2009; MOGHADAMTOUSI et al., 2015).

It is also important that the population has been looking for information about diseases and therapeutic resources mainly in the media, which frequently make erroneous advertisements for commercial products, mainly for weight loss, without due appreciation of safety studies and therapeutic efficacy; with wide dissemination of miraculous effects and absence of toxicity (BLACKWELL et al., 2009; HASANI-RANJBAR et al., 2009; DA SILVA et al., 2010; PINTO, 2013).

In this sense, World Health Organization (WHO) recommends including herbal medicines and medicinal plants in national pharmacovigilance systems, aiming at early identification of undesirable effects, standardizing terms, identifying risk factors and mechanisms, reducing risks, disseminating experiences, among others; contributing, thus, to safe and rational use (WHO, 2003; SILVEIRA; FLAG; ARRAIS, 2008).

Given the above, recognizing that in Brazil, plant species are widely used in popular therapeutic practice for weight loss, with poor or no evidence of pharmacological properties, exposing users to risks, this work presents a review of the toxicity studies of *Annona muricata* G., *Baccharis trimera* (Less.) DC., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Cynara scolymus* L. and *Hancornia speciosa* Gomes, vegetable species referred to widely used nationally in overweight

or obesity; aiming to contribute to Pharmacovigilance in Phytotherapy, encouraging the rational use and development of research in the area of toxicology.

Materials and methods

From national ethnopharmacological data (CERCATO et al., 2015; GONCALVES, 2016; FREITAS JR., 2017; FREITAS JR.; ALMEIDA JR, 2017) *Annona muricata*, *Baccharis*, *Camellia sinensis*, *Cynara scolymus* and *Hancornia speciosa*, as they represent the most frequent plant species mentioned in popular use in weight loss in these studies were selected for review of toxicity studies.

A survey of toxicity aspects was carried out in the databases: PubMed, Scopus and Web of Science descriptors: scientific name and botanical synonyms of the five species selected; carcinogenicity, cytotoxicity, adverse effects, weight loss, ethnopharmacology, pharmacovigilance, hematotoxicity, hepatotoxicity, interaction, intoxication, herbal medicine, traditional medicine, mutagenicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, obesity, weight loss, medicinal plant, extraneous reactions, intrinsic reactions, synergism, teratogenicity, toxicity and popular use. The search was performed with a Boolean operator AND and OR.

The inclusion criteria for publications were: complete original articles, theses and dissertations, published in any language from 1978 to 2018, excluding monographs, technical reports, abstracts and repeated articles in different databases.

Results and discussion

The review used publications 195, resulting in the preparation of Table 1, presenting data on the species selected; with information on the type of toxicity study, test method, the origin of plant material, part used, method of preparation, route of administration, parameters evaluated and results obtained.

In summary, it is noteworthy that although the parts used in the studies are in agreement with popular use, most evaluations were made using preparations obtained from extraction with organic solvents, except studies with *Camellia sinensis* (L.). These solvents are not used by the population, which only uses the combination of material and water, in some variations of methods to obtain the preparation used.

Besides, it is important to remember that all the pharmacogens referred as popular use should be investigated, in some plant species these data are still insufficient in the literature.

Another point to highlight is the lack of studies on chronic toxicity, mutagenicity/genotoxicity and reproductive toxicity. These assessments are very important, from the fact that the use of plant species for weight loss is done, usually, for a long period, and mostly by people who are of reproductive age.

Table 1. Toxicity studies of selected plant species

Vegetable species	Kind of study	Test	Source	Used part	Preparation	Administration	Parameters	Results	References
<i>Annona muricata</i> L.	acute toxicity	<i>in vivo</i>	Ghana	leaf	aqueous extract	oral	behavioral and lethality	absence of behavioral changes and lethality	Arthur et al. (2011)
		<i>in vivo</i>	Malaysia	leaf	ethyl acetate	oral	behavioral, lethal, biochemical and histological	safe use, even at the highest dose (2g/kg)	Moghadamtousi et al. (2014)
		<i>in vivo</i>	Nigeria	fruit	juice	oral and intraperitoneal	behavioral and lethality	presence of behavioral changes (hyperactivity, tachypnea and piloerection) and absence of lethality	Awodele et al. (2014)
		<i>in vivo</i>	Nigeria	leaf	methanolic extract	oral	lethal dose	Ld50:> 5g/kg	Sherif et al. (2017)
		<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	ethanolic extract	<i>Artemia salina</i> L.	lethality	Lc50 = 324.07µg/ml ⁻¹	Silva et al. (2015)
	subacute or sub chronic toxicity	<i>in vivo</i>	Ghana	leaf	aqueous extract	oral	hematological, biochemical, histological and body and vital organ weight	absence of significant changes	Arthur et al. (2011)
		<i>in vivo</i>	Nigeria	fruit	juice	oral	hematological, biochemical, histological and organ weight	absence of significant changes	Awodele et al. (2014)
		<i>in vivo</i>	Nigeria	leaf	methanolic extract	oral	biochemical, histopathological, organ weight and body weight	absence of significant changes	Sherif et al. (2017)
	chronic toxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	acetonetic extract	oral	behavioral, biochemical and hematological	presence of behavioral changes (aggressiveness and piloerection) and significant changes in biochemical and hematological parameters	Oliveira (2012)
		<i>in vivo</i>	Peru	leaf	hydroalcoholic extract	oral	hematological, biochemical, histopathological parameters	absence of significant changes	Semple et al. (2016)
	cytotoxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	acetonetic extract	cells human tumor	inhibition of cell growth	showed potential for cell growth inhibition with ic50 that ranged from 12, 81 to 22. 65µg/ml	Silva et al. (2015)
	mutagenicity/ genotoxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	acetonetic extract	oral	genomic lesions	absence of genotoxic action	Oliveira (2012)
		<i>in vitro/ in vivo</i>	Brazil	leaf	hydroalcoholic extract	oral	cytotoxic and genotoxic effects	no genotoxicity was evidenced in an <i>in vitro</i> model, but it caused an increase in DNA damage induced by mutagenesis in the <i>in vivo</i> test	Acésio et al. (2017)
	toxicity reproductive	<i>in vivo</i>	Nigeria	fruit	hydroalcoholic extract	oral	sperm count, motility and morphological abnormality	increase in count and motility in the 400mg/kg dose and significant decrease in% of abnormality	Awodele et al. (2014)

Table 1. Toxicity studies of selected plant species (cont.)

Vegetable species	Kind of study	Test	Source	Used part	Preparation	Administration	Parameters	Results	References
<i>Baccharis trimera</i> (Less) DC	acute toxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	aerial parts	hydroalcoholic extract	oral	behavioral, hematological, biochemical, histological and lethality	presence of toxic effects on maternal kidney and liver cells, absence of hematotoxicity and changes in maternal body weight	Grace et al. (2008)
		<i>in vivo</i>	Brazil	aerial parts	hydroalcoholic extract	oral	behavioral, body weight, macroscopy and organ weight and lethality	absence of significant changes	Dias et al. (2009)
		<i>in vivo</i>	Brazil	sheets	ethanolic extract	oral	hematological and biochemical	absence of toxic effects and mortality; without significant changes in hematological and biochemical parameters, with the exception of the hepatic enzymes ALT and AST which showed a reduction	Da Silva et al. (2015)
	subacute or sub chronic toxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	aerial parts	aqueous extract	oral	organ weight and analysis of kidney and liver cells	induction of toxicological effects in renal cells	Nogueira et al. (2011)
	cytotoxicity	<i>in vitro</i>	Brazil	aerial parts	aqueous extract	root cells of <i>Allium cepa</i>	effects on cell reproduction	increase in the number of anomalies in the mitotic cycle of cells in the usual dose and inhibition of cell division in a more concentrated dose (10x)	Pinho et al. (2010)
	mutagenicity/genotoxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	aerial parts	aqueous extract	oral	genotoxic and mutagenic effect	absence of genotoxic effects on blood and liver cells, increased frequency of micronuclei in the bone marrow and presence of chromosomal mutagenic activity	Rodrigues et al. (2009)
<i>in vivo</i>		Brazil	aerial parts	aqueous extract	peripheral blood lymphocytes	chromosomal aberrations test	presence of dose-dependent chromosomal aberrations	Pinho et al. (2010)	
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	acute toxicity	<i>in vivo</i>	China	flower	aqueous extract	oral	lethal dose	Ld50 => 12 g / kg	Li et al. (2011)
	subacute or sub chronic toxicity	<i>in vivo</i>	Taiwan	leaf	aqueous extract	oral	food, body weight and organs, hematological, biochemical and lethality	absence of significant changes	Hsu et al. (2011)
		<i>in vivo</i>	China	leaf	aqueous extract	oral	body weight and vital organs, hematological, biochemical and lethality	absence of lethality, decrease in body weight and presence of liver dysfunction, hematological changes and organ weight in high doses	Zhang et al. (2012)

Table 1. Toxicity studies of selected plant species (cont.)

Vegetable species	Kind of study	Test	Source	Used part	Preparation	Administration	Parameters	Results	References
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	subacute or sub chronic toxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	hydroalcoholic extract and ethyl acetate fraction	oral	body weight and vital organs, biochemicals and lethality	absence of significant changes	Borato et al. (2016)
		<i>in vivo</i>	Japan	leaf	aqueous extract	oral	food, body weight and organs, histopathological, hematological and biochemical	no adverse effects at doses 1200 mg/kg/day for men and 400 mg/kg/day for women based on decreased body weight gain	Morita et al. (2009)
		<i>in vivo</i>	Sri Lanka	leaf/flower	aqueous extract	oral	behavioral, biochemical and lethality	absence of lethality and significant changes	Ratnasooriya; Fernando (2008)
	chronic toxicity	<i>in vivo</i>	USA	leaf	aqueous extract	oral	organ weight, hematological, biochemical, histopathological and lethality	presence of histopathological changes in the liver, nose, mesenteric lymph nodes and thymus and changes in the <i>peyer</i> fragments, spleen and mandibular lymph nodes and mortality in the 1000 mg/kg in mice	Chan et al. (2010)
		<i>in vivo</i>	China	leaf	aqueous extract	oral	food, body and organ weight, hematological, biochemical and histopathological	absence of significant changes	Liu et al. (2017)
	cytotoxicity	<i>in vitro</i>	Brazil	leaf	aqueous extract	root cells of <i>Allium cepa</i>	cell growth	significant reduction in root growth with dose dependent effect	Rocha et al. (2017)
	mutagenicity/genotoxicity	<i>in vitro</i>	China	leaf	aqueous extract	ames test	mutagenic effects	absence of mutagenic activity	Liu et al. (2017)
		<i>in vivo</i>	China	leaf	aqueous extract	micronucleus of cells and sperm from rats	genotoxic effects	absence of genotoxic potential in trials at doses up to 20 g / kg	Liu et al. (2017)
	reproductive toxicity	<i>in vivo</i>	Sri Lanka	leaf/flower	Aqueous extract	oral	sexual behavior, serum testosterone levels and penile erection	no change in sexual behavior and penile erection and increased serum testosterone levels	Ratnasooriya; Fernando (2008)
<i>Cynara scolymus</i> L.	subacute or sub chronic toxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	dry extract	oral	general toxicity, teratogenicity and immunotoxicity	absence of general toxicity and immunotoxicity, presence of fetal toxicity	Mattos (2014)
	mutagenicity/genotoxicity	<i>in vitro</i>	Brazil	leaf	aqueous extract	ovary cells	genotoxic effects	presence of genotoxicity at all doses	Jacociunas et al., (2012)
		<i>in vitro</i>	Brazil	leaf	aqueous extract	culture of human hepatocytes	genotoxic effects	presence of genotoxicity	Da Silva et al., (2017)

Table 1. Toxicity studies of selected plant species (cont.)

Vegetable species	Kind of study	Test	Source	Used part	Preparation	Administration	Parameters	Results	References
<i>Cynara scolymus</i> <i>L.</i>	mutagenicity/ genotoxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	leaf	aqueous extract	oral	genotoxic effects and mutagenic activity	absence of mutagenic effect at the lowest doses in the blood and bone marrow and presence of significant effects in the bone marrow of the group treated with the highest dose	Zan et al. (2013)
		<i>in vivo</i>	Brazil	latex	latex	oral	behavioral and lethality	absence of behavioral changes and inability to determine the Ld50 even at the highest dose	Marinho et al. (2011)
	acute toxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	fruit	aqueous extract	oral	behaviors, vital organ weight, bone marrow micronucleus test, apoptosis index and lethality	absence of significant changes	De Lima et al. (2015)
		<i>in vivo</i>	Brazil	between- shell/ sheet	ethanolic extract	<i>Artemia salina</i> l.	lethality	absence of lethality	Lima Neto et al. (2015)
<i>Hancornia</i> <i>speciosa</i> Gomes	cytotoxicity	<i>in vivo</i>	Brazil	bark	hydroalcoholic e xtract	oral	behavioral and lethality	absence of significant changes	Moraes et al. (2008)
		<i>in vitro</i>	Brazil	latex	aqueous extract	mouse cells	cytotoxic effect	absence of cytotoxicity at concentrations < 0, 3 mg/ml; however, concentrations > 0, 6 mg/ml limit cell viability	Neves et al. (2016)
		<i>in vitro</i>	Brazil	latex	aqueous extract	mouse fibroblast cells	cytotoxic effect	absence of significant changes	Almeida et al. (2014)
	mutagenicity/ genotoxicity	<i>in vitro</i>	Brazil	latex	aqueous extract	root cells of <i>Allium cepa</i>	cytotoxic effect	did not show cytotoxicity	Ribeiro et al. (2016)
		<i>in vitro</i>	Brazil	latex	aqueous extract	mouse fibroblast cells	genotoxic effects	absence of significant changes	Almeida et al. (2014)
		<i>in vitro</i>	Brazil	latex	aqueous extract	root cells of <i>Allium cepa</i>	genotoxic effects	low incidence of chromosomal aberrations with no genotoxic effects	Ribeiro et al. (2016)

3.1 *Annona muricata* L.

Species belonging to the Annonaceae family is native to tropical areas of South and North America is widely distributed in tropical and subtropical parts of the world, being found in the Brazilian cerrado (MOGHADAMTOUSI et al., 2014; FORMAGIO et al., 2015).

Annona muricata L. has as scientific synonym: *Annona bonplandiana* Kunth; *Annona cearensis* Barb. Rodr.; *Annona macrocarpa* Wercklé; *Annona muricata* var. *borinquensis* Morales and *Guanabanus muricatus* M. Gómez (PINTO et al., 2005). The vernacular name most known is soursop, guanabana, paw-paw and sirsak (MOGHADAMTOUSI et al., 2015; TELLEZ et al., 2016).

It is described as an upright, terrestrial, perennial tree, reaching 5 to 8 meters in height, with an open and rounded canopy with large bright dark green leaves. The fruits are large and edible, heart-shaped and green color, with a diameter varying between 15 and 20cm (DE SOUZA et al., 2009).

Chemical studies prove acetogenins, isolated from leaves, bark, seeds, roots and fruits, as the main compounds identified in the species (BONNEAU et al., 2017); showing, also, flavonoids, tannins, alkaloids, coumarins and terpenoids (MOGHADAMTOUSI et al., 2015). Study Justino et al. (2018) demonstrate that the ethanolic extract of the leaves of *Annona muricata* (EtOH), especially its fractions of ethyl acetate (EtOAc) and n-butanol (BuOH), have a high concentration of polyphenols, such as flavonoids and proanthocyanidins; showing, also, several antioxidant biomolecules in the EtOAc and BuOH fractions, such as chlorogenic acid, procyanidin B2 and C1, (epi) catechin, quercetin-diglucoside, quercetin-glycosyl-pentoside and rutin.

Ethnopharmacological studies report that fruits are commonly used for pain, arthritis, diarrhea, anthelmintic dysentery and (MISHRA et al., 2013; MOGHADAMTOUSI et al., 2015); the leaves are preferably used for therapeutic purposes in the treatment of cystitis, diabetes, headaches, insomnia, abscesses, rheumatism (ADEWOLE et al., 2006; SOUSA et al., 2004; LORENZI et al., 2008; MISHRA et al., 2013), anti-inflammatory activity (DE SOUSA et al., 2010), in addition to these for weight loss, obesity (GRANDI et al., 1989; MOREIRA et al., 2002; DOS SANTOS; DE LIMA, 2008; SANTOS et al., 2012; LIPORACCI; SIMÃO, 2013; MACÊDO et al., 2013).

Cercato et al. (2015) in a review study of plant species in weight loss refer to the leaves of *Annona muricata* as one of the most used species, however, they emphasize the lack of evidence of the effectiveness of validation studies.

An ethnopharmacological review study of medicinal plants for the treatment of obesity by Freitas Junior and Almeida Jr (2017) indicates that the aqueous extract of the fruit of *Annona muricata* reduces the levels of lipids and increases the levels of HDL-C (KOSSOUOH et al., 2007) soon improving parameters normally altered in overweight individuals, but studies on the efficacy of the leaves of *Annona muricata* (the most commonly used drug in popular weight-loss practice) with anti-obesity effects, although there is evidence that this plant possesses chemical compounds which induce such activity.

Some biological activities were evidenced in extracts from different parts of *Annona muricata*, such as anti-inflammatory, antinociceptive activity (ROSLIDA et al., 2010; DE SOUZA et al., 2010) anti-arthritis (CHAN et al., 2010); gastroprotective effect (MOGHADAMTOUSI et al., 2014); antioxidant (BASKAR et al., 2007; GEORGE et al., 2015), antihypertensive (NWOKOCHA et al., 2012); anticonvulsant (N'GOUEMO et al., 1997); antimicrobial (RADJI et al., 2015), the antiviral (PADMA et al., 1998), antiparasitic (JARAMILLO et al., 2000; FERREIRA et al., 2013), antibacterial (TAKAHASHI et al., 2006);

sedative, muscle relaxant and antispasmodic (ADEWOLE et al., 2006; MISHRA et al., 2013); being used against tumors and cancer (MOGHADAMTOUSI et al., 2014).

Work of Florence et al. (2014) demonstrated that oral administration of aqueous extract of *Annona muricata* leaves (100 mg/kg or 200 mg/kg) for 28 days in diabetic rats induced by streptozotocin, significantly reduced blood glucose levels. The anti-hyperglycemic activity has also been demonstrated for the methanol extract of leaves (ADEYEMI et al., 2009). A study by Ahalya et al. (2014) demonstrated in an *in vivo* model, using rats, that ethanol extract from the bark of the stem of *Annona muricata* (150- 300 mg/kg for 14 days) caused antidiabetic and hypolipidemic effects, with reduced levels of glucose, cholesterol and blood triglycerides; frequent obesity comorbidities. Work by Justino et al., (2018) demonstrated the effectiveness of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaves and fractions enriched with polyphenols in the treatment of diabetes mellitus and its complications.

Still in a study by Justino et al., (2018) demonstrated that the ethyl acetate (EtOAc) and n-butanol (BuOH) fractions have higher total phenolic content and antioxidant capacity, inhibitory activities against α -amylase, α -glucosidase, pancreatic lipase, the advanced formation of the final product of glycation and lipid peroxidation, as well as less cytotoxicity, compared to the other fractions and crude ethanolic extract.

Although a study with ethanol extract from the bark of the stem of *Annona muricata* (200 mg/kg, for 28 days) demonstrates a protective effect against oxidative stress, in the study it was proven that the extract causes changes in liver enzymes induced by carbon tetrachloride (OLAKUNLE et al., 2014).

Arthur et al. (2011) in a study of acute and sub chronic toxicity *in vivo* with oral administration of aqueous extract of the leaves of *Annona muricata* at doses of 100, 1000, 2500 and 5000 mg/kg, did not observe any behavioral changes and lethality and in the evaluation of absence sub chronic toxicity significant changes in hematological, biochemical, histological and body weight and vital organ parameters. The high DL50 (Lethal Dose) obtained was a clear indication of the safety of *Annona muricata* for internal and external use. The study also showed that the species are hypoglycemic and hypolipidemic in lower doses, however, higher doses can cause kidney damage, leading to kidney failure and high doses can also induce negative effects on uterine function. Thus, for long-term use, kidney function must be monitored, avoiding use during pregnancy.

In the assessment of chronic toxicity *in vivo* with oral administration of acetone extract of the leaves at doses of 12.5, 25.0 and 50.0 mg/Kg of *Annona muricata*, few behavioral changes (aggressiveness and piloerection) and significant changes in biochemical parameters and hematological (OLIVEIRA, 2012). Still in the same study, with the leaf juice, mutagenicity/genotoxicity was evaluated *in vivo* and no genotoxic actions were observed.

The gastroprotective effects of the extract of ethyl acetate from the leaves of *Annona muricata* were investigated in rats with gastric lesion induced by ethanol, suggesting antiulcerogenic potential; demonstrating, further, in acute toxicity tests of the extract carried out with two doses (1 and 2 g/kg), plant use safety, even in the highest dose (2 g/kg); however, the authors highlight the need to perform chronic toxicity tests to ensure safe use (MOGHADAMTOUSI et al., 2014).

A study by Awodele et al., (2014) investigating acute and sub-chronic toxicity with the administration of *Annona muricata* fruit juice (80; 400 and 2000 mg/kg) observed behavioral changes in rats (hyperactivity, tachypnea and piloerection), but lack of lethality and in chronic toxicity assessment did not show significant changes in the weight of vital organs and hematological and biochemical parameters; still, in the same study, the authors performed a test with hydroalcoholic extract of the fruit for counting, evaluation of motility

and morphological abnormality of sperm, where they observed an increase in the count and motility in the dose 400 mg/kg and a significant decrease in the percentage of abnormal sperm.

Work by Höllerhage et al., (2015) with dietary supplements containing aerial parts of species of the Annonaceae family, including *Annona muricata*, shows toxic effects for neuronal cells; alerting, still, that extracts of the fruit pulps of the species of the family are known to contain high concentrations of neurotoxic acetogenins (BONNEAU et al., 2012). This finding is relevant since these dietary supplements are advertised as being beneficial for health and useful against malignant diseases, and generally taken chronically, the consumption of these non-evidence-based supplements may contribute to the occurrence of neurodegenerative diseases.

Silva et al., (2015) studied *in vivo* with *Artemia salina* L., administered ethanolic extract of leaves was obtained and the dose lethal to $324.07 \text{ ug/ml}^{-1}$ and the ethanolic extract of the stem bark with a lethal dose of 196.04 u/mL^{-1} . As for the evaluation of cytotoxicity with acetonic leaf extract in human tumor cells, with inhibition of cell growth, it presented a potential for inhibiting cell growth with IC 50 that varied from 12.81 to 22.65 $\mu\text{g/mL}$.

Semple et al., (2016) with the formulation containing extracts from blossom *Cordia lutea* Lam., rhizome of *Curcuma longa* L. and *Annona muricata* leaves (A4 +), in repeated dose oral toxicity assay with hydroalcoholic extract administered to rats at doses of 125, 500 and 2000 mg/kg for 28 days, showed no toxicity in the test for hematological, biochemical, histopathological parameters and also did not show hepatotoxicity.

Still in the investigation of toxicity parameters, a study with hydroalcoholic extract of the leaves of *Annona muricata* reduced the viability of V79 cells in a clonogenic assay; there was no evidence of genotoxicity in an *in vitro* model induced by methyl methanesulfonate, but it caused an increase in DNA damage induced by mutagenesis in the *in vivo* test in mice (ACÉSIO et al., 2017).

Sherif et al. (2017) in trial with adult rats evaluated the toxicity of the methanol extract from the leaves of *Annona muricata*; for acute toxicity, the extract was administered orally at doses 10, 100 and 1000 mg/kg and observed for 24 hours, in the second phase extract used at doses of 1000, 1600, 2900 and 5000 mg/kg and also observed for 24 hours, no death occurred and the LD 50 > 5000 mg/kg was determined. Regarding sub chronic toxicity, the extract was administered in doses of 250, 500 and 1000 mg/kg for 28 days, with no significant changes in biochemical parameters and histopathological analysis of the liver and kidneys.

Given the above, we found that *Annona muricata* has studies that point to the potential for weight loss, comorbidities associated with excess weight and/or altered parameters, but emphasis is needed on chronic toxicity studies since some acute toxicity studies indicate safety for use within a short period, however, they are not conclusive as to the safety of use with higher doses and for a longer period.

3.2 *Baccharis trimera* (Less) DC

It represents a plant species of the Asteraceae family, being native to South America, cultivated in Argentina, Paraguay, Uruguay and Brazil, it is native in the South and Southeast regions of Brazil and occurs spontaneously in Cerrado and Atlantic Forest areas (BONA et al., 2005; LORENZI; MATOS, 2002); the state of Paraná is considered the center of dispersion in the country, but its occurrence is highlighted in Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Sul (SOUSA, 2005). It is characterized as an erect, branched glabrous sub-shrub, reaching 0.5 to 1.0 m in height, with 3 discontinuous and wider

wings, measuring about 0.5 to 1.3cm in width. (BUDEL; DUARTE, 2009).

Baccharis genistelloides var. *trimera* (Less.) Baker., *Baccharis trimera* Person, *Molina trimera* Less. (TROPICOS, 2015) are used as scientific synonyms, known more often by the vernacular names of gorse, gorse-bitter and gorse bush (LORENZI; MATOS, 2002).

The species has several chemical components and the main constituents described in the literature in recent years are phenolic and terpenoid compounds (CAMPOS et al., 2016); flavonoids and terpenoids, such as monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes and triterpenes (VERDI, 2005; KARAM et al., 2013). Chemical studies have identified in the ethanolic and aqueous extracts of *Baccharis trimera* saponins derived from echinocystic acid and flavonoids such as rutin (GENE et al., 1996), apigenin, quercetin, luteolin, eupafoline and hispidulin (SOICKE; LENG-PESCHLOW, 1987). In the methanolic extract of the leaves, four flavonoids were isolated: genkwanina (FRANCO et al., 1995); cirsimaritin (CORREA, 1984); hispidulin (BANDONI et al., 1978) and apigenin (CORTADI et al., 1999). From the ethyl acetate extract of the same plant, three other flavonoids were isolated: quercetin (MELO et al., 2001); luteolin (EMERENCIANO et al., 1987) and nepetin (JAKUPOVIC et al., 1990).

In popular practice one of the first uses of the species is for the treatment of female sterility and impotence in men (CORREA, 1984), also referring to the use of infusions, decoctions and tinctures of the aerial parts of *Baccharis trimera* in the treatment of liver, digestive and intestinal problems (GENE et al., 1992; VERDI et al., 2005; ABAD; BERMEJO, 2007) and, further, as a tonic, antipyretic and digestive stimulant (LORENZI; MATOS, 2002).

In several states in Brazil, ethnopharmacological studies have shown the use for weight loss and obesity (DICKEL et al., 2007; DE SOUZA et al., 2012; CERCATO et al., 2015; FREITAS JÚNIOR; ALMEIDA JR, 2017). Freitas Júnior (2017) conducted an ethnopharmacological survey, interviewing vendors and marketers in São Luís / Maranhão / Brazil, with 89 plant species referred to treat obesity, with predominant species of the Asteraceae family (27 species).

Review of biological activity studies proves the species' potential as an antimicrobial (FABRI et al., 2011); antimutagenic (NAKASUGI; KOMAI, 1998); anti-inflammatory and analgesic (GENÉ et al., 1996; NOGUEIRA et al., 2011); gastroprotective (GONZÁLES et al., 2000); hepatoprotective (SOICKE; LENG-PESCHLOW, 1987); anti-ulcer (DIAS et al., 2009); muscle relaxant (TORRES et al., 2000, HNATYSZYN et al., 2003); antioxidant (MELO et al., 2001; MENDES et al., 2007; RODRIGUES et al., 2009; PADUA et al., 2010) and anti-hypoglycemic agent (COELHO et al., 2004; BARBOSA FILHO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2005).

In vitro tests have shown that methanolic extract from the stems of *Baccharis trimera* inhibits pancreatic lipase and glycosidases (DE SOUZA et al., 2011). While a study by Assaid et al., (2012) shows that aqueous extract of *Baccharis trimera* leaves inhibits only glycosidases. A study with a methanolic extract from the stems of *Baccharis trimera* showed that obese animals, induced by a high-fat diet, had decreased weight and cholesterol levels (DE SOUZA et al., 2012).

Hydroethanolic extract of *Baccharis trimera* showed antioxidant activity in the test of 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) (PIRES et al., 2005; RABELO et al., 2018). A study suggests that aqueous extract, decoction and methanolic extract of *Baccharis trimera* also have antioxidant activity, preventing many diseases caused by oxidative stress, and can attenuate adipogenesis during the adipogenic differentiation process, acting as anti-adipogenic and antioxidant agents; it also demonstrated that especially the aqueous extract of *Baccharis trimera* can regulate adipogenesis by decreasing the levels of adipogenic transcription factors; suggesting the presence of chlorogenic acid in the species, acting as another molecule

responsible for the anti-adipogenic effect, indicating *Baccharis trimera* as a promising therapeutic alternative for obesity (DO NASCIMENTO et al., 2017).

In the review study of plant species for weight loss by Cercato et al., (2015) refer that the methanol extract of *Baccharis trimera* may be promising for obesity and/or weight loss, however, more studies *in vitro* and *in vivo* are needed to evaluate the efficacy and mainly toxicity, since, there is still little information about the toxic potential of *Baccharis trimera*.

Hydroethanolic extract of the aerial parts of *Baccharis trimera* administered to pregnant rats (8.4 mg/kg) showed toxicity in maternal renal and liver cells, however, these changes were reversible, allowing recovery since the administration of the extract is not continuous; being proven that the concentration was insufficient to cause hematotoxicity, changes in maternal body weight or detectable toxicity using clinical criteria (GRACE et al., 2008).

Peron et al., (2008) found that the infusion of gorse in higher doses than usual was neither cytotoxic nor clastogenic in bone marrow cells of Wistar® rats. According to Rodrigues et al., (2009), no genotoxic effects were observed on the blood and liver cells of rats that received aqueous extract of aerial parts of *Baccharis trimera* at doses of 500, 1000 and 2000 mg/kg for three consecutive days, and effectiveness in reducing the genotoxicity induced by hydrogen peroxide, probably due to its antioxidant properties; however, the extract increased the frequency of micronuclei in the bone marrow of treated animals, indicating a chromosomal mutagenic activity. Demonstrating, therefore, that further tests are required to ensure the safe use of human species (RODRIGUES et al., 2009).

Losqui et al., (2009) found that *Baccharis trimera* has an inhibitory action on the differentiation of neuronal cells *in vitro* when treated chronically. They also observed a reduction in neuronal cell survival and decreased proliferation of glial cells. This reduction in glial cell proliferation could be interfering with neuronal survival and differentiation.

In the acute toxicity test by single dose with lyophilized crude extract, a dose of 5 g/Kg of *Baccharis trimera* was administered orally and observed the behavior, lethality, body and vital organ weight and macroscopic analysis of the organs of male and female mice, with no significant changes being observed (DIAS et al., 2009).

It is also possible to find studies evaluating the cytotoxic potential of the infusion of *Baccharis trimera* on the cells of the roots of *Allium cepa*. The usual dose of gorse tea (20 g/L) increased the number of anomalies in the mitotic cycle of the cells, whereas the ten times more concentrated dose (200 g/L) inhibited cell division, characterizing mutagenic and antiproliferative effects. Also in the study, the evaluation of the infusion effect on human lymphocytes shows the occurrence of dose-dependent chromosomal aberrations, leading the authors to recommend moderation in the consumption of *Baccharis trimera* (PINHO et al., 2010).

In vitro assay with aqueous extract of the aerial parts of *Baccharis trimera* showed anti-inflammatory potential as indomethacin at lower doses, and showed no mutagenicity, however, it demonstrates toxicological effect for renal cell; and *in vivo* testing inhibition of liver enzyme glutathione S-transferase activity and genotoxicity. These results suggest that care should be taken when treatments with *Baccharis trimera* are in high doses and for a prolonged time, as they result in their accumulation in the body (NOGUEIRA et al., 2011).

Da Silva et al., (2015) in an *in vivo* study of acute and sub chronic toxicity with ethanolic tincture of *Baccharis trimera* leaves, containing phenolic acids and flavonoids, refer to relative safety as they did not cause death or toxicity to the main organs of animals of both sexes; also evidencing that the subacute treatment with the species showed a relative hepatoprotective effect with decreased levels of transaminase enzymes (AST and ALT).

Studies have shown the potential of the specie as an alternative and/or therapeutic

complement in weight loss and its comorbidities, however, they reinforce the need for further studies on efficacy and toxicity to validate the use of the species. It is also worth emphasizing that, despite the lack of safety evidence, *Baccharis trimera* is included in the Brazilian Pharmacopoeia (BRASIL, 2010) and Formulário de Fitoterápicos (BRASIL, 2011), official compendiums of Brazil, with an indication for use as an antiseptic.

3.3 *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

Species of the Theaceae family is originally from Southeast Asia, being grown in more than 30 countries, including the largest producers India and China, among others such as Sri Lanka, Kenya, Indonesia, Turkey, Japan, Iran, Bangladesh, Malawi, Vietnam and Argentina (GRAHAM, 1992; LAMBERT, SANG, YANG, 2007). The cultivation of *Camellia sinensis*, however, is carried out in several countries on practically all continents; in Brazil, its cultivation is restricted to the Ribeira Valley in the State of São Paulo (CHAN; LIM; CHEW, 2007; NISHIYAMA et al., 2010). Representing shrub or tree with 5-9 cm × 2-2 cm leaves with obtuse or short rounded points (DASSANAYAKE, FOSBERG, 1981).

The following are used as scientific synonyms: *Camellia sinensis* var. *assamica* Pierre; *Camellia sinensis* var. *Assamica* (J. W. Mast.) Kitam.; *Camellia sinensis* var. *bohea* cultivars; *Camellia sinensis* subsp. *bisanensis* (Sasaki) S. Y. Lu & Y. P. Yang; *Camellia sinensis* var. *dehungensis* (H. T. Chang & B. H. Chen) T. L. Ming; *Camellia sinensis* fo. *formosensis* Kitam.; *Camellia sinensis* var. *kucha* H. T. Chang & H. S. Wang; *Camellia sinensis* fo. *macrophylla* (Siebold) Kitam.; *Camellia sinensis* var. *macrophylla* cultivars; *Camellia sinensis* fo. *parvifolia* (Miq.) Sealy; *Camellia sinensis* var. *pubilimba* H. T. Chang; *Camellia sinensis* fo. *rosea* Kitam.; *Camellia sinensis* var. *rubella*; *Camellia sinensis* var. *shan* form; *Camellia sinensis* var. *sinensis* e *Camellia sinensis* var. *waldeniae* (S. Y. Hu) H. T. Chang (TROPICOS, 2015).

Known by the vernacular name of green tea, white tea, tea from India, black tea and oolong tea (SHARANGI, 2009). Depending on the conditions of cultivation, collection, preparation and packaging of the leaves of the species, different types of tea can be obtained. The term "green tea", commonly used as a vernacular name of the species, corresponding to the product obtained from adult leaves after collection not subjected to the fermentation process, while "black tea" is obtained by fermentation being richer in caffeine (SHARANGI, 2009).

Analyze of the chemical composition of *Camellia sinensis* show several classes of phenolic compounds, such as flavonols and phenolic acids. The main flavanols are catechin monomers; including catechin (C), gallic catechin (GC), epicatechin (EC), epigallocatechin (EGC), epicatechin gallate (ECG) and epigallocatechin gallate (EGCG), with EGCG being the most abundant catechin (50 - 60%) (ASTELL et al., 2013; SOARES et al., 2013).

Ethnopharmacological studies have reported popular use in reducing the risk of developing chronic non-communicable diseases, such as cancer, cardiovascular diseases and dyspepsia (BORRELLI; IZZO 2000; OGLE, 2009) and the extract of flowers for deodorization, skincare, for cough and expectorant (YOSHIKAWA et al., 2008), however, the greatest emphasis is on popular employment for weight loss and obesity (BORRELLI; IZZO 2000; OGLE, 2009; CERCATO et al., 2015; FREITAS JÚNIOR, ALMEIDA JR., 2017).

Gonçalves (2016) mentions *Camellia sinensis* (green tea) as the most commercialized species for weight loss in pharmaceutical establishments in São Luís / Maranhão / Brazil, evidencing by quality tests that commercial samples of green tea did not meet the parameters of purity and integrity, thus, representing risks to the popular use of vegetable preparations available for sale in pharmacies and drugstores, places that are governed by normative

determinations that demand the safety of the quality of the products offered.

The pharmacologically active components of the species demonstrate hepatoprotective effect (SUGIYAMA et al., 1998; LODHI et al., 2014), cardioprotective (KURIYAMA et al., 2006), neuroprotective (MANDEL et al., 2005; MANDEL et al., 2006; ESMAEELPANAHAH et al., 2015; ESMAEELPANAHAH et al., 2017), anticancer (KHAN, MUKHTAR, 2010),

antibacterial and antiviral (SUZUKI, MIYOSHI, ISEMURA, 2012), resulting in increased efficacy of antibiotics in microbial resistance in model *in vitro* (BAZZAZ et al., 2016); antiobesity (RAINS, AGARWAL, MAKI, 2011; THAVANESAN, 2011) and antidiabetic (SABU et al., 2002; ISLAM et al., 2011).

Grove and Lambert study (2010) showed that the and made of green tea *Camellia sinensis* in obesity and weight loss is already widely described and discussed in nutritional research. The effect of green tea on reducing body weight gain has already been reported (GROVE et al., 2012; SAMPATH et al., 2017), reduced blood glucose (SAMPATH et al., 2017), insulin resistance (SAE-TAN; ROGERS; LAMBERT, 2014, 2015), reduction in the mass of uni and multilocular adipose tissue deposits (HUANG et al., 2009; SAE-TAN; ROGERS; LAMBERT, 2014, 2015), protection against oxidative stress (MOLINA; BOLIN; OTTON, 2015), increase in thermogenesis (DULLOO et al., 1999) and the expression of genes related to adaptive thermogenesis (NOMURA et al., 2008; SAE-TAN; ROGERS; LAMBERT, 2014, 2015).

Studies find that *Camellia sinensis* (in the form of green tea) can reduce food intake, lipid absorption and adipogenesis; improving energy expenditure via thermogenic, fat oxidation and fecal lipid excretion (LIN; LIN-SHIAU, 2006; MAZZANTI et al., 2009; HUANG et al., 2014). The catechins play an important role in regulating the adipose tissue, principally by regulating the EGCG exerts on some enzymes related to the anabolism, and lipid catabolism, such as acetyl CoA carboxylase, Ag synthetase, pancreatic lipase, gastric and lipoxigenase lipase (LIN; LIN-SHIAU, 2006).

Bartels and Miller (2003) demonstrate that *Camellia sinensis* (green tea) has the potential for some diseases, including obesity; but the authors warn that "natural is not always safe"; demonstrating that excessive consumption can contribute to the development of liver and gastrointestinal problems, insomnia, hyperactivity, hypertension and increased heart rate.

Ratnasooriya and Fernando (2008) de demonstrated that the aqueous extract of the leaves and flowers of *Camellia sinensis* (in the preparation of black tea) has a marked aphrodisiac activity, with rapid onset, indicating that it is mediated via anxiety inhibition and increase of serum testosterone level; proving, further, that this aphrodisiac action was not associated with impairment of other sexual parameters; also, the chronic toxicity test in mice did not present deaths related to treatment or evident morbidity, did not induce evident signs of toxicity, stress or adverse behavior and also did not show liver and renal toxicity.

Camellia sinensis in green tea preparation is referred to as the second most consumed beverage, second only to water, gaining attention from consumers for their assigned benefits to health (GRAHAM, 1992; SHARANGI, 2009). But it is worth emphasizing that several cases of hepatotoxicity after consumption of dietary supplements containing *Camellia sinensis* (green tea) have been reported, however in some cases the hepatotoxicity may have been related to medications concomitant to the use of the species, such as diclofenac and paracetamol, evidencing the need for the development of safety studies on the interaction between the use of plant species and synthetic medicines (GLORO et al., 2005; BJORNSSON, OLSSON, 2007; SHIM, SAAB, 2008).

Morita et al. (2009) evaluated the potential adverse effects of a catechin preparation of *Camellia sinensis* (green tea), after gavage administration in rats at doses of 0, 120, 400, 1200

mg/kg/day for 6 months, demonstrating that the level of adverse effect not observed was in doses of 1200 mg/kg/day for men mice and 400 mg/kg/day for female mice based on the decrease in body weight gain.

In a review study, authors reported that hepatotoxic reactions due to the use of *Camellia sinensis* (green tea) have a temporal relationship between consumption and the onset of effects, showing that 70% of patients were in use for a period between one week and three months, a period that is considered "suggestive" in the causality assessment according to a scale that evaluates criteria for drug-induced liver injuries (MAZZANTI et al., 2009). Suggesting that these lesions caused by the green tea of *Camellia sinensis* can be attributed to catechins, particularly EGCG, given their potential to induce oxidative stress in the liver; because, although the bioavailability of catechins is low after oral administration, under specific conditions, such as fasting and after repeated administration, plasma catechin levels can rise and reach toxic levels.

Still in the study by Mazzanti et al., (2009), the authors described that after evidence of liver reactions in a commercial sample of *Camellia sinensis* (green tea), this product was withdrawn from the market, but others remained available for purchase. The authors warn that *Camellia sinensis* (green tea) is marketed as supplements, generally used as self-medication, that is, without control by health professionals, favoring the risk of adverse events, reasons why it becomes necessary to provide detailed information to users and to improve the functioning of active surveillance of these products.

Chan et al., (2010) carried out a toxicity study on *Camellia sinensis* leaf extract (green tea), administered by gavage in male and female rats and mice evaluated for 14 weeks, in doses of up to 1000 mg/kg. In rats, no treatment-related mortality was observed. In mice, treatment-related mortality occurred in the dose group 1000 mg/kg, cause of early deaths probably related to liver necrosis. Histopathological changes related to treatment were in both the species observed in the liver, nose, mesenteric lymph nodes and thymus. Furthermore, in mice, changes were observed in the fragments of peyer, spleen and mandibular lymph nodes. The level with no adverse effect on the liver in both species was doses of 500 mg/kg; in the nose of male rats, it was doses of 62.5 mg/kg and in females, it was not found. No dosage level with no adverse effect was found in the nose of female or male mice. Changes in the liver and nose were considered primary toxic effects of *Camellia sinensis* extract (green tea), while changes in other organs were considered side effects.

Study *in vivo* (Li et al., 2011) investigated the presence of mutagenicity and toxicity Acute and sub chronic in aqueous extract of flowers of *Camellia sinensis*; not showing mutagenic potential, acute and sub chronic toxicity; no statistically significant or treatment-related adverse effects were found in any of the parameters evaluated in the safety tests performed.

In the assessment of sub chronic toxicity *in vivo* with aqueous extract of the leaves of *Camellia sinensis* doses of 625, 1250 and 2500 mg/kg were administered by gavage in rats for 28 days, with no significant changes being observed, besides, the administration of *Camellia sinensis* (green tea) orally significantly reduced levels of triglycerides and cholesterol (HSU et al., 2011).

Huang et al. (2014) warn that although there are several studies to illustrate the anti-obesity mechanism of *Camellia sinensis* (green tea), there are still many problems that need further investigation, especially related to efficacy and safety. An assay with hydroalcoholic extract and ethyl acetate fraction from the leaves of *Camellia sinensis* showed significant ulcer healing in an *in vivo* model of chronic ulcer induced by acetic acid, with no sign of toxicity; but the authors warn of the need for studies with prolonged administration to identify possible

adverse effects (BORATO et al., 2015).

In this connection, it is worth emphasizing that a retrospective review study of multicentric data from European and Brazilian poisoning centers proves that, between 2006 and 2010, *Camellia sinensis* is among the 10 (ten) plants most often causing adverse effects (LUDE et al., 2016).

To assess the safety of lipid-soluble green tea extract, the study by Liu et al., (2017) performed a series of genotoxicity tests, including Ames test, and *in vivo* micronuclei and rat sperm anomaly. The extract showed no mutagenic activity in the Ames test and no genotoxic potential *in vivo* tests at doses up to 20 g/kg. In chronic toxicity study (90 days), the extract was administered at doses of 0.125, 0.25 or 0.50 g/kg/day and no significant effects on body weight, food consumption, organ weight, hematological, biochemical, and histopathological parameters were observed. At doses of 0.58, 1.17 and 2.33 g/kg/day the extracts administered by gavage for 30 days also showed no adverse effects. The levels of adverse effect not observed for the 90 and 30-day studies were the highest doses tested in each case.

Study to evaluate the toxicity of the infusion of three different types of highly consumed slimming teas, developed by Rocha et al. (2017), used the *Allium cepa* test and tested: hibiscus tea (*Hibiscus sabdariffa* L), mate tea (*Ilex paraguariensis*) and green tea (*Camellia sinensis*), carried out in three different concentrations of each tea, it showed that the effects of each infusion on the studied concentrations indicate that the doses present a significant reduction in root growth, except for mate tea, in which there was no difference between doses. The study demonstrated that the toxic effect is dependent on concentration, therefore, it is recommended that teas be consumed in moderation, also alerting to the need to design toxicity studies for these products in other models.

A review study reports side effects of *Camellia sinensis* (green tea) and its polyphenolic constituents; showing hepatotoxicity, gastrointestinal disorders (diarrhea and vomiting), stimulatory effects of the nervous system (anxiety, headache, insomnia, tremors), inhibitory effects on intestinal absorption of iron, folic acid and medications; in addition to inhibitory effects on metabolizing enzymes (CYP450, UGT1A1 and P-gP), an important parameter to consider in associations between plant species and synthetic drugs. In this review, the authors also warn that *Camellia sinensis* (green tea) and its main components are not teratogenic, mutagenic or carcinogenic, however, there are data in literature recommending limited use during pregnancy, breastfeeding and in susceptible people, mainly because they have a wide variety of drug interactions (BEDROOD, RAMESHRAD, HOSSEINZADEH, 2018).

Given the above, we recognize that the literature has shown that the species *Camellia sinensis* is effective for weight loss and that it is widely used by the population, however, the studies are not yet conclusive as to the safety of the species, some studies seem to be contradictory, which warns that such a practice can pose serious risks to public health and there is a need for further studies on toxicity.

3.4 *Cynara scolymus* L.

The plant species is known by the vernacular name artichoke, belonging to the family Asteraceae and is synonym Botanical: *Cynara cardunculus* L. (TROPICOS, 2015). Is a perennial herbaceous plant, reaching a height of 1 m, with fluted or grooved stem, pinnatifid leaves, fleshy, pubescent, jagged and large (50 cm long and 25 cm wide) with thorns; being cultivated and used for therapeutic purposes since antiquity (BOTSARIS; ALVES, 2007; JACOCIUNAS et al., 2012); from the Mediterranean and North Africa, with cultivation spread worldwide given wide use for medicinal and food purposes, including in Brazil (CECHINEL

FILHO et al., 2003; LEAL, 2006).

The species is widely consumed as food, being popularly used in the form of tea (infusion), mainly as cholagogue, choleric, diuretic, antispasmodic, antidiarrheal, hepatoprotective and antithrombotic, in constipation and obesity (SPERONI et al., 2003; BOTSARIS; ALVES, 2006).

The popular use of *Cynara scolymus* for weight loss is described in ethnopharmacological studies (DICKEL et al., 2007; VERDI et al., 2013; CERCATO et al., 2015; FREITAS JUNIOR, 2017; FREITAS JUNIOR; ALMEIDA JR, 2017). Gonçalves' study (2016) identifies *Cynara scolymus* among the most commercialized species in pharmaceutical establishments in São Luis, Maranhão, Brazil.

The main chemical constituents of the artichoke are polyphenols, among them the flavonoids, with marked antioxidant action, and the cinarina, with hepatoprotective activity (BOTSARIS; ALVES, 2007). In this sense, several phenolic substances were isolated from the species such as gallic and p- cumaric acids, derived from quercitrin, such as rutin, luteolin and avicularin (SÁNCHEZ-RABANEDA et al., 2003).

Studies have proven several biological activities, such as antioxidant effect and protective properties against oxidative stress-induced in mouse hepatocytes (GEBHARDT, 1997; KRAFT, 1997; MICCADEI et al., 2004), hepatobiliary and improvement of liver regeneration after partial hepatectomy (KRAFT, 1997; SPERONI et al., 2003), apoptotic and antitumor effects (MICCADEI et al., 2004; MICCADEI et al., 2008; MILEO et al., 2012), endothelial protection agents (JUZYSZYN et al., 2008), decreased levels of triglycerides and cholesterol (KUSKU-KIRAZ et al., 2010), blood glucose reduction in animals (FANTINI et al., 2011), drop in LDL cholesterol levels and elevation of HDL in humans with hypercholesterolemia (RONDANELLI et al., 2013).

Sartório et al., (2000) refer to *Cynara scolymus* in decreasing triglyceride and cholesterol levels. Gonçalves et al., (2000) also indicate the species in the reduction of plasma lipid levels. Lorenzi; Matos (2002), in clinical trials carried out in humans with the ingestion of substances present in the artichoke leaves report a marked reduction in the levels of triglycerides.

Some studies point to the potential of *Cynara scolymus* in weight loss. Insulin and fruitoligosaccharides, present in the species because they are not digested by enzymes in the human intestine, are considered as soluble dietary fibers; thus, in the colon they are used by the microbiota, altering the intestinal transit, promoting a rapid elimination of the fecal bolus, which reduces the time of contact of the intestinal tissue with the substances and, consequently, reduces the absorption of lipids (ANJO, 2004). A study by Souza et al., (2012) shows the potential of the species as an adjuvant in the treatment of obesity and dyslipidemia since it inhibits the activity of the pancreatic lipase enzyme.

The therapeutic effects of the species have been attributed to the synergistic activity of several polyphenolic compounds, including, as the main chemical component Mono and Dicafeoylquinic acids, as well as flavonoids, such as luteolin and 7-O-glucoside (BORGOGNONE et al., 2013; ZAN et al., 2013).

Da Silva et al. (2017) warns that despite evidence of efficacy, scientific data on *Cynara scolymus* safety are insufficient. There is also a report of a mild laxative effect and the occurrence of contact dermatitis and urticaria (attributed to the presence of sesquiterpene lactones such as cynaropicrin) (BOTSARIS; ALVES, 2006; BALBINO; DIAS, 2010).

A study by Jacociunas et al., (2012) *in vitro* with aqueous extract of the leaves of *Cynara scolymus* in doses of 0,62; 1,25; 2,5 and 5,0 mg/mL for evaluation of genotoxicity in ovarian cells, proved genotoxic effects in all doses, both in short (1h) and prolonged (24h) exposure,

but, also, proves that the extract prevents DNA damage. Aqueous extract of *Cynara scolymus* leaves was administered by gavage (500, 1000 and 2000 mg/kg) in mice, for 3 consecutive days, to evaluate the genotoxic effect and mutagenic activity; there is no evidence of a mutagenic effect on blood and bone marrow; however, a significant increase in values was observed in the bone marrow of the group treated with 2000 mg/kg, so it is worth remembering that the effects of the species must be better clarified before guaranteeing it as a therapeutically useful plant (ZAN et al., 2013).

A study with dry extract of *Cynara scolymus* acquired from Santos Flora®, with oral administration of the extract in Wistar rats for 28 days (doses 1.2 and 4.0 g/Kg) did not demonstrate general toxicity, with no evidence of an immunotoxic effect, but the teratogenicity study showed that pregnant females showed decreased weight gain, decreased uterine and fetal weight, shorter fetal length and decreased the number of live fetuses per litter, demonstrating that the plant species should not be used in pregnancy given evidence of fetal toxicity (MATTOS, 2014).

Da Silva et al., (2017), in an *in vitro* assay with hepatocyte cell culture (HepG2 cells), show that aqueous extracts of the leaves of *Cynara scolymus* are genotoxic, but that can also modulate DNA damage caused by hydrogen peroxide.

Despite the evidence of the need to develop studies to define the safety parameters for the use of *Cynara scolymus*, we warn that the species is included in several official compendiums in Brazil, such as Phytotherapics Form (BRASIL, 2011), Simplified Register Phytotherapics (BRASIL, 2014b) and National List of Medicines (BRASIL, 2017), with references to efficacy as cholagogue and choleric, in the treatment of symptoms of functional dyspepsia and mild and moderate hypercholesterolemia, comorbidity associated with obesity and overweight.

3.5 *Hancornia speciosa* Gomes

Plant species of the Apocynaceae family, represents a native species of Brazil, typical of the Brazilian cerrado (SOARES et al., 2007), with spontaneous occurrence in states in the south, southeast, midwest, north and northeast regions (KOCH et al., 2015).

Hancornia speciosa var. *cuyabensis* Malme, *Hancornia speciosa* var. *gardneri* (A. DC.) Müll. Arg., *Hancornia speciosa* fo. *glabrata* Markgr., *Hancornia speciosa* var. *lundii* A. DC., *Hancornia speciosa* var. *maximiliani* A. DC., *Hancornia speciosa* var. *minor* Müll. Arg., *Hancornia speciosa* var. *pubescens* (Nees & Mart) Müll. Arg., *Hancornia speciosa* var. *speciosa*, *Hancornia speciosa* var. *stenophylla* Müll. Arg. (TROPICOS, 2015; PLANTS LIST, 2015) and *Hancornia speciosa* fo. *speciosa* are used as scientific synonyms (TROPICOS, 2015), and more often known by the vernacular name of mangaba (SILVAJÚNIOR, 2005; KOCK et al., 2015).

The species produces edible fruit and fruit peduncle latex and the tree trunk, white (SOARES et al., 2007). It is a medium-sized perennial and semi-deciduous tree with a height that varies from 2 to 15 meters (SOUZA; LORENZI, 2005).

Chemical studies of the leaf of *Hancornia speciosa* indicate the presence of terpenoids, steroids and tannins (HONDA et al., 1990) and xanthine (BRANDÃO et al., 2011), also the presence of L - (+) - bornesitol, quinic acid, chlorogenic acid and kaempferol, quercetin, isoquercetin, rutin flavonoids and catechins (ENDRINGER, et al., 2009; SANTOS et al., 2016). Bastos et al. (2017) identified other phenolic compounds, including caffeine, isomers procatechuic acid, epicatechin, quercetin, type B and type C procyanidins, coumaroilchins acid isomers, phlorizin, phloretin, eriodictiol, luteolin and apigenin. In the bark,

proanthocyanidins (BRANDÃO et al., 2011). The chemical screening of the mangaba fruit indicates the presence of phenols (flavonoids, condensed tannins) and alkaloids (ASSUMPÇÃO et al., 2014). The ethanolic extract of the mangaba indicates the presence of metabolites such as flavonoids and tannins (proanthocyanidins) and alkaloids (MORAES et al., 2008); in the fruit pulp it indicates the presence of phenols (flavonoids) (DE LIMA et al., 2015); in the latex of the tree trunk, phenols (NEVES et al., 2016).

Hancornia speciosa is cited in several ethnobotanical and ethnopharmacological studies for therapeutic use in hypertension (FERRÃO et al., 2014), wounds (PENIDO et al., 2016), diabetes (RODRIGUES; CARVALHO, 2001; MACEDO; FERREIRA, 2004; DA SILVA et al., 2010) and obesity (DA SILVA et al., 2010; SILVA et al., 2010; SANTOS et al., 2013; CERCATO et al., 2015), among others; which should encourage the continuation of validation studies.

Studies have shown biological activity against diabetes (PEREIRA et al., 2015; DOS SANTOS et al., 2018), hypertension (SILVA et al., 2011; SILVA et al., 2016; DOS SANTOS et al., 2018), healing (GELLER et al., 2015), anti-inflammatory (MARINHO et al., 2011; TORRES-RÊGO et al., 2016), antimicrobial and antifungal (COSTA et al., 2008; SILVA et al., 2010), anti-*Helicobacter pylori*, gastroprotective and antiulcerogenic (MORAES et al., 2008), antioxidant, antimutagenic, anti-Alzheimer, anti-Parkinson and anti-obesity (DOS SANTOS et al., 2018), among others.

In vivo studies with metabolites such as rutin, chlorogenic acid and quinic acid (HSU et al., 2009; PANCHAL et al., 2011), have been described as phenolic compounds that reduce the effects of obesity in animals. Also, supplementing these for four weeks reduced insulin resistance, glucose tolerance and loss of body weight in rats fed a high-fat diet, demonstrating the species' potential (GHADIEH et al., 2015); however, no studies were found to combat obesity.

Acute toxicity study *in vivo* with hydroalcoholic extract of the bark of the species, proves the absence of toxicity in the oral administration of the extract in the dose of 5 g / kg in mice, during 14 days (MORAES et al., 2008).

In vivo assay of acute toxicity of *Hancornia speciosa* latex (500 mg/kg single dose), demonstrated the absence of toxicity and it was not possible to determine the lethal dose 50% (DL 50) even at the highest dose (MARINHO et al., 2011). Research demonstrates that the aqueous extract of the species latex test *in vitro* with mice fibroblast cells does not cause cytotoxic and genotoxic effect, despite significant angiogenic activity in living systems (ALMEIDA et al., 2014).

Evidence of the antimutagenic potential of the pulp of the fruit of *Hancornia speciosa* was demonstrated by De Lima et al., (2015) in studies *in vivo*, it was administered to mice orally, the pulp at the doses 10, 20 and 40 ml/kg and did not show any toxic effects / mutagenic, furthermore emphasized the potential of the species as a functional food with wide applicability in the food industry.

The crude ethanolic extract of the bark and leaves of mangaba did not show cytotoxic activity on *Artemia salina* larvae, however, to evaluate the toxicity of the species, other tests are proposed in the literature and must be performed (LIMA NETO et al., 2015). A study by Ribeiro et al., (2016) shows that the latex of mangaba, at the concentrations tested, has no cytotoxic effects on genotoxicity and root meristem cells of *Allium cepa* L. suggesting that it is not harmful to human health.

In a test *in vitro* to assess the feasibility of calvarial cells of rats under different concentrations of the aqueous extract of the latex *Hancornia speciosa*, it was observed that the extract is not toxic at concentrations less than 0,3 mg/ml and after 24 hours treatment with

1.2 mg/ml of latex, the amount of cell growth significantly decreased, and after 48 hours the growth amount was also decreased with the latex concentration of 0.6 mg/ml, noting that the aqueous extract Cell viability latex merely when its concentration was greater than 0.6 mg/ml (NEVES et al., 2016).

It is important to note that while ethnobotanical studies have described the popular use of *Hancornia speciosa* for weight loss, mainly related to bark preparations, the evidence provided by Pereira et al. (2015) showed that the leaves can also have the potential to induce such activity.

Finally, we found that despite the popular use of *Hancornia speciosa* being increasingly expressive, few toxicity studies have been found so far, showing low evidence of toxicity in investigated pharmacogens, however, there is a need for further studies and evaluation of the species' toxicity with other popularly used pharmacogens, such as leaves, to validate the use of the species.

Conclusion

Despite the selected species in this review are widely referred to in popular use in weight loss, we realize the efficacy parameters and therapeutic safety for such use as an alternative or therapeutic supplement in overweight, obesity and/or its comorbidities, were not yet evident, exposing, thus, users' risk.

We emphasize that the inclusion of *Baccharis trimera* and *Cynara scolymus* in official compendia of Brazil, although no references to the use in weight loss, but for other therapeutic purposes, can stimulate, further, the popular free use of such species. This situation associated with the finding by this review study, that such species do not have proof of safety for any therapeutic use, deserves effective and immediate action by the competent authorities to direct efforts and resources in ensuring rational use.

The definition of mechanisms of action, active and / or analytical markers, parameters of acute, sub chronic, chronic toxicity, teratogenicity, mutagenicity; involving, still, good farming practices, gathering and processing technology, among others, must be clarified.

In this sense, validation studies, inter and multidisciplinary, involving research in agronomy, chemistry, standardization of extracts, stability, biological activity (pharmacology and toxicity), Pharmacovigilance, technological development and quality control, should be encouraged.

Acknowledgments

The authors would like to thank the National Council for Technological and Scientific Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), the Support Foundation for Research and Scientific and Technological Development of Maranhão (FAPEMA) and the Federal University of Maranhão (UFMA) for financial support and recognize all participants.

References

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade [online]. ABESO, 2009-2010. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>. Acesso em: março/2018.

ACÉSIO, N. O.; CARRIJO, G. S.; BATISTA, T.H.; DAMASCENO, J.L.; CÔRREA, M. B.; TOZATTI, M.G.; CUNHA, W. R.; TAVARES, D.C. Assessment of the antioxidant, cytotoxic, and genotoxic potential of the *Annona muricata* leaves and their influence on genomic stability. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2017.

ADEWOLE, S.O.; CAXTON-MARTINS, E.A. Morphological changes and hypoglycemic effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on pancreatic B-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr. J. Biomed. Res.* v. 9, p.173–187, 2006.

ADEYEMI, D. O.; KOMOLAFE, O. A.; ADEWOLE, O. S.; OBUOTOR, E. M.; ADENOWO, T. K. Anti-hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* v. 6, p. 62– 69, 2009.

AHALYA, B.; SHANKAR, K. R.; KIRANMAYI, G. Exploration of anti-hyperglycemic and hypolipidemic activities of ethanolic extract of *Annona muricata* barkin alloxan induced diabetic rats. *Int.J.Pharm.Sci.Rev.Res.*, v. 25, p. 21–27. ,2014.

ALMEIDA, L. M.; FLORIANO, J. F.; RIBEIRO, T.P.; MAGNO, L.N.; DA MOTA, L.S.; PEIXOTO, N.; MRUÉ, F.; MELO-REIS, P.; LINO JUNIOR, R. S.; GRAEFF, C. F.; GONÇALVES, P.J. *Hancornia speciosa* latex for biomedical applications: Physical and chemical properties, biocompatibility assessment and angiogenic activity. *J Mater Sci: Mater Med.* 25: 2153. <https://doi.org/10.1007/s10856-014-5255-8>. 2014.

AMARAL, F.M.M. Potencial giardicida de espécies vegetais: aspectos da etnofarmacologia e bioprospecção. João Pessoa, 346p. Tese de Doutorado, Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, 2007.

AMES, B. N. Dietary Carcinogens and Anticarcinogens. *Science*, 221,1256, 1983.

ANJO, D. F. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 3, p.145-154, 2004.

APPOVIAN, C. M.; ARONNE, L. J.; BESSESEN, D. M.; MCDONNELL, M. E.; MURAD, M. H.; PAGOTTO, U.; RYAN, D. H.; STILL, C. D. Pharmacological Management Of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal Clin Endocrinol Metab*, v. 100, n. 2, p. 342- 362, 2015.

ASSAID, S.A.; CORRÊA, A.D.; CHAGAS, P.M.B. Inhibition of digestive enzymes by medicinal plant aqueous extracts used to aid the treatment of obesity. *J. Med. Plants Res.*, v. 6,p. 5826–5830, 2012.

ASTELL, K. J.; MATHAI, M. L.; SU, X. Q. A review on botanical species and chemical compounds with appetite suppressing properties for body weight control. *Plant Foods Hum. Nutr.* 68, 213– 221, 2013.

AWODELE, O.; ISHOLA, I. O.; IKUMAWOYI, V. O.; AKINDELE, A. J.; AKINTONWA, A. Toxicological evaluation of the lyophilized fruit juice extract of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) in rodents. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, v. 25, p. 411–421, 2014.

BANDONI, A. L.; MEDINA, J. E.; RONDINA, R. V. D.; COUSSIO, J. D. *Planta Med.*, 34, 328, 1978.

BARTELS, C. L.; MILLER, S. J. Dietary Supplements Marketed for Weight Loss. *Nutrition in Clinical Practice.* v.18, n.2, p.156-169, 2003.

BASKAR, R.; RAJESWARI, V.; KUMAR, T.S. *In vitro* antioxidant studies in leaves of

- Annona* species. Indian J. Exp. Biol. v. 45, p. 480–485, 2007.
- BEDROOD; RAMESHRAD; HOSSEINZADEH. Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): A review, 2018.
- BJORNSSON, E.; OLSSON, R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. Journal Hepatol, v. 47, p. 295–298, 2007.
- BOTSARIS, A. S.; ALVES, L. F. *Cynara scolymus* L. (Alcachofra). Revista Fitos, p. 51- 63, 2007.
- BRANDÃO, G. C.; KROON, E. G.; DOS SANTOS J. R. et al., Antiviral activity of plants occurring in the state of Minas Gerais (Brazil): Part III. J Chem Pharm Res., v. 3, n. 4, p. 223-236, 2011.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2011. 126p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas De Fabricação De Produtos Tradicionais Fitoterápicos. DOU, 2013.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº26, de 09 de março de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos Fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. DOU, 2014a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 02, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”.DOU, 2014b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210p.
- BONA, C. M.; BIASI, L.A.; ZANETTE, F.; NAKASHIMA, T. Estaquia de três espécies de *Baccharis*. Ciência Rural, v. 35, p. 223- 226, 2005.
- BONNEAU, N.; LEVEN, J.; SCHMITZ-AFONSO, I.; GUÉRINEAU, V.; BANDO, I.B.; BALOUL, L.; LEWIN, G.; LAPRÉVOTE, O.; BRUNELLE, A.; TOUBOUL, D. Annonaceous acetogenins as environmental neurotoxins: Human exposure from edible annona fruits. Planta Med, 78. 2012
- BONNEAU, N.; CYNOBER, T., JULLIAN, J.C.; CHAMPY, P.H. qNMR Quantification of Annonaceous Acetogenins in Crude Extracts of *Annona muricata* L. Fruit Pulp. Phytochem Anal, v. 28, n. 4, p. 251-256, 2017.
- BORATO, D. G.; SCOPARO, C. T.; MARIA-FERREIRA, D.; SILVA, L. M.; SOUZA, L.M.; IACOMINI, M.; WERNER, M. F.P.; BAGGIO, J.H. Healing mechanisms of the hydroalcoholic extract and ethyl acetate fraction of green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) on chronic gastric ulcers. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., v. 389, n. 3, p. 259-68, 2015.
- BORGOGNONE, D.; CARDARELLI, M.; REA, E.; LUCINIC, L.; COLLA, G. Salinity source-induced changes in yield, mineral composition, phenolic acids and flavonoids in leaves of artichoke and cardoon grown in floating system. Journal Sci Food Agric, v. 94, p.

1231- 1237, 2014.

BORRELLI F.; IZZO, A. A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res*, v. 14, p. 581- 591, 2000.

BOTSARIS, A. S; ALVES, L. F. *Cynara scolymus* L. (Alcachofra). *Revista Fitos*, 2007.

BUDEL, J. M.; DUARTE, M. R. Análise morfoanatômica comparativa de duas espécies de carqueja: *Baccharis microcephala* DC. e *Baccharis trimera* (Less.) DC., Asteraceae. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, n. 1, 2009.

CAMPOS, F. R; JAQUELINE BRESSAN, J.; JASINSKI, V. C.G.;ZUCCOLOTTO, T.; SILVA, L.; CERQUEIRA, L. B. *Baccharis* (Asteraceae): Chemical Constituents and Biological Activities. *Chem. Biodiversity*, v. 13, p. 1-17, 2016.

CAPASSO, R.; IZZO, A. A.; PINTO, L.; BIFULCO, T.; VITOBELLO, C.; MASCOLO, N. *Fitoterapia*, p.71, 2000.

CARDOSO, L.D.M.; REIS, B.D.L.; OLIVEIRA, D.D.S. et al., Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes) from the Brazilian Cerrado: Nutritional value, carotenoids and antioxidant vitamins. *Fruits*, v. 69, p. 89–99, 2014.

CERCATO, L.M.; WHITE, P.A.S.; NAMPO, F.K.; SANTOS, M.R.V.; CAMARGO, E. A. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *Journal of ethnopharmacology*, v 176, p. 286–296, 2015.

CHAN, P.; AH, R.; MH, K. Anti-arthritis activities of *Annona muricata* L. Leaves extract on complete freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats. *Planta Med.* v. 76, p. 166, 2010.

CHAN, E. W. C.; LIM, Y. Y.; CHEW, Y. L. Antioxidant activity of *Camellia sinensis* leaves and tea from a lowland plantation in Malaysia. *Food Chemistry*, v. 102, n. 4, p. 1214-1222, 2007.

CORRÊA, M. P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas, Imprensa Nacional: Rio de Janeiro, vol. 1-6, 1984.

CORTADI, A.; DI SAPIO, O.; MC CARGO, J.; SCANDIZZI, A.; GATTUSO, S.; GATTUSO, M. *Pharm. Biol.* 1999, 37, 357.

COSTA, E. S.; HIRUMA-LIMA, C. A.; LIMA, E. O. et al., Antimicrobial activity of some medicinal plants of the Cerrado, Brazil. *Phytother Res.*, v. 22, n. 5, p. 705–707, 2008.

DA SILVA, M. A. B.; MELO, L. V. L.; RIBEIRO, R. V.; DE SOUZA, J. P. M.; LIMA, J. C. S.; MARTINS, D. T. O.; DA SILVA, R. M. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, n.4, p. 549-562, 2010.

DA SILVA, N. L. A., MIRANDA, F. A. A., DA CONCEIÇÃO, G. M. Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Sci. Plen.* 6, 1-17. 2010b.

DA SILVA, A. R. H.; REGINATO, F. Z.; GUEX, C. G.; FIGUEREDO, K. C.; ARALDI, I.C. C.; FREITAS, R. B.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; MAZZANTI, C.; HÜBSCHER, G.H.; BAUERMAN, L.F. Acute and sub-chronic (28 days) oral toxicity evaluation of tincture *Baccharis trimera* (Less) Backer in male and female rodent animals. *Regul Toxicol Pharmacol.*, v. 74, p. 170- 177, 2015.

DA SILVA, R. P.; JACOCIUNAS, L. V.; DE CARLI, R. F.; DE ABREU, B. R. R.; LEHMANN, M.; DA SILVA, J.; FERRAZ, A. B. F.; DIHL, R. R. Genotoxic and chemopreventive assessment of *Cynara scolymus* L. aqueous extract in a human-derived liver cell line. *Drug Chem Toxicol*, v. 40, n.4, p. 484–488, 2017.

DASSANAYAKE, D.; FOSBERG, F. R. A Revised Handbook to the Flora of Ceylon. Amreind, New Delhi, India, p. 394–396, 1981.

DE LIMA, J.P; AZEVEDO L.; SOUZA, N. J.; NUNES, E. E.; BOAS, E. V. B. First evaluation of the antimutagenic effect of mangaba fruit *in vivo* and its phenolic profile identification. *Food Research International*, v. 75, p. 216–224, 2015.

DIAS, L. F D. T.; MELO, E.SD; HERNANDES, L. S.; BACCHI, E. M. Anti ulcerogenic and antioxidant activities of *Baccharis trimera* (Less) DC (Asteraceae). *Braz. J. Pharmacogn.* v. 19, p. 309–314, 2009.

DOS SANTOS, M. R. A.; DE LIMA, M. R. Levantamento dos recursos vegetais utilizados como fitoterápicos no município de Cujubim, Rondônia, Brasil. *Saber Científico*, v. 1, p. 58–74, 2008.

DOS SANTOS, U.P.; TOLENTINO, G.S.; MORAIS, J.S.; SOUZA, K.P.; ESTEVINHO, L.M.; DOS SANTOS, E.L. Physicochemical Characterization, Microbiological Quality and Safety, and Pharmacological Potential of *Hancornia speciosa* Gomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, p. 1- 18, 2018.

DE SOUSA, O.V.; VIEIRA, G.D.-V.; DE PINHO, J.D.J.R.; YAMAMOTO, C.H.; ALVES, M.S. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 11, p. 2067–2078, 2010.

DE SOUZA, S.P.; PEREIRA, L.L.S.; SOUZA, A.A.; SANTOS, C.D. Inhibition of pancreatic lipase by extracts of *Baccharis trimera* (Less.) DC. Asteraceae: Evaluation of antinutrients and effect on glycosidases. *Braz. J. Pharmacogn.*, v. 21, p. 450–455, 2011.

DE SOUZA, S.P.; PEREIRA, L.L.S.; SOUZA, A.A.; SOUZA, R.V.; SANTOS, C.D. Study of antiobesity activity of methanolic extract of *Baccharis trimera* (Less.) DC. *Braz. J. Pharm.*, v. 93, p. 27–32, 2012.

DICKEL, M. L.; RATES, S. M. K.; RITTER, M. R. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 109, p. 60- 71, 2007.

DO NASCIMENTO, D. S .M.; OLIVEIRA, R. M.; CAMARA, R. B. G.; GOMES, D. L.; MONTE, J. F. S.; COSTA, M. S. S. P.; FERNANDES, J. M.; LANGASSNER, S. M. Z.; ROCHA, H. A. O. *Baccharis trimera* (Less.) DC Exhibits an Anti-Adipogenic Effect by Inhibiting the Expression of Proteins Involved in Adipocyte Differentiation. *Molecules*, 22, 972, 2017.

EMERENCIANO, V. P.; FERREIRA, Z. S.; KAPLAN, M. A. C.; GOTTLIEB, O. R. *Phytochemistry*, v. 26, p. 3103, 1987.

ESMAEELPANA, E.; RAHMATKHAH, A.; POORMAHMOOD, N.; RAZAVI, B. M.; HASANI, F. V.; HOSSEINZADEH, H. Protective effect of green tea aqueous extract on acrylamide induced neurotoxicity. *Journal of Natural Pharmaceutical Products*, v. 10, p. 1–5, 2015.

ESMAEELPANA, E.; RAZAVI, B. M.; VAHDATIHASANI, F.; HOSSEINZADEH, H. Evaluation of epigallocatechin gallate and epicatechin gallate effects on acrylamide-induced

neurotoxicity in rats and cytotoxicity in PC 12 cells. *Drug and Chemical Toxicology*, p. 1– 8, 2017.

FABRI, R.L.; NOGUEIRA, M.S.; DUTRA, L.B.; BOUZADA, M.L.M.; SCIO, E. Antioxidant and antimicrobial potential of Asteraceae species. *Braz. J. Med. Plants*, v. 13, p. 183–189, 2011.

FANTINI, N.; COLOMBO, G.; GIORI, A.; RIVA, A.; MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E.; CARAI, M. A. Evidence of glycemia-low erring effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats. *Phytotherapy. Res.*, v. 25, p. 463–466, 2011.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5.ed. Brasília: Anvisa, 2010.

FRANCO, I. J. Ervas e plantas: a medicina dos simples, 5ª ed., Imprimax: Chapecó, 1995.

FERRÃO, B. H.; OLIVEIRA, H. B.; MOLINARI, R. F.; TEIXEIRA, M. B.; FONTES, G. G.; AMARO, M. O. F.; ROSA, M. B.; CARVALHO, C. A. Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. *Ciência e Natura*, v. 36, ed. Especial, p. 321–334, 2014.

FERREIRA, L.; CASTRO, P.; CHAGAS, A.; FRANÇA, S.; BELEBONI, R. *In vitro* anthelmintic activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. (Annonaceae) against *Haemonchus contortus* from sheep. *Exp. Parasitol.* v. 134, p. 327–332, 2013.

FLORENCE, N.T.; BENOIT, M.Z.; JONAS, K; ALEXANDRA, T.; DESIRE, D.D.; PIERRE, K.; THEOPHILE D. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal Ethnopharmacology*, v. 151, n. 2, p. 784–790, 2014.

FREITAS JUNIOR, L. M. A Obesidade e o advento da etnofarmacologia como base para o tratamento. São Luís, 127p. Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, 2017.

FREITAS JUNIOR, L. M.; ALMEIDA JR, E. B. Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies. *American Journal of Translational Research*, v. 9, n. 5, p. 2050-2064, 2017.

FORMAGIO, A. S; VIEIRA, M. C.; VOLOBUFF, C. R.; SILVA, M. S.; MATOS, A. I.; CARDOSO, C. A.; FOGGIO, M. A.; CARVALHO, J. E. *In vitro* biological screening of the anticholinesterase and antiproliferative activities of medicinal plants belonging to Annonaceae. *Brazilian Journal Med. Biol.*, v. 48, n.4, p. 308–315, 2015.

GHADIEH, H.; SMILEY, Z. N.; KOPFMAN, M. W.; NAJJAR, M. G.; HAKE, M. J.; NAJJAR, S. M. Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice. *Nutr. Metab.*, v. 12, n. 19, p. 2- 7, 2015.

GEBHARDT, R. Antioxidative and Protective Properties of Extracts from Leaves of the Artichoke (*Cynara scolymus* L.) against Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress in Cultured Rat Hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 144, p. 279–286, 1997.

GELLER, F. C.; TEIXEIRA, M. R.; PEREIRA, A. B.D.; DOURADO, L.P. A.; SOUZA, D. G.; BRAGA, F. C.; SIMÕES, C. M. O. Evaluation of the Wound Healing Properties of *Hancornia speciosa* Leaves. *Phytother. Res.*, v. 29, n. 1, p. 1887–1893, 2015.

GENE, R.M.; MARIM, E.; ADZET, T. Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of three species of the genus *Baccharis*. *Planta Medica* 58, 565–566, 1992.

GENE, R.M.; CARTANA, C.; ADZET, T.; MARIN, E.; PARELLA, T.; CANIGUERAL, S.

Antiinflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*: Identification of its active constituents. *Planta Med.*, v. 62, p. 232–235, 1996.

GEORGE, V.C.; KUMAR, D.N.; SURESH, P.; KUMAR, R.A. Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *J. Food Sci. Technol.*, v. 52, p. 2328–2335, 2015.

GLOOR, R.; HOURMAND- OLLIVIER, I.; MOSQUET, B.; MOSQUET, L.; ROUSSELOT, P.; SALAMÉ, E.; PIQUET, M. A.; DAO, T. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur Journal Gastroenterol Hepatol.*, v. 17, p. 1135–1137, 2005.

GONÇALVES, M. C. Farmacovigilância em Fitoterapia: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão. São Luís, 118p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, 2016.

GONÇALVES, M. C. R.; MOURA, L. S. A.; RABELO, L. A.; BARBOSA- FILHO, J. M.; CRUZ, E. M. M. E.; Cruz, J. Produtos naturais inibidores da enzima HMG CoA redutase. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 81, p. 63-71, 2000.

GONZALES, E.; IGLESIAS, I.; CARRETERO, E.; VILLAR, A. Gastric cytoprotection of bolivian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 70, p. 329, 2000.

GRANCE, S. R. M.; TEIXEIRA, M. A.; LEITE, R. S.; GUIMARÃES, E. B.; DE SIQUEIRA, J. M.; FILIU, W. F. O.; VASCONCELOS, S. B. S.; VIEIRA, M. C. *Baccharis trimera*: Effect on hematological and biochemical parameters and hepatorenal evaluation in pregnant rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 11, p. 28–33, 2008.

GRAHAM, H. N. Green tea composition, consumption, and polyphenolchemistry. *Preventive Medicine*, v. 21, p. 334- 350, 1992.

GRANDI, T. S. M.; TRINDADE, J. A. D.; PINTO, M. J. F.; FERREIRA, L. L.; CATELLA, A. C. Plantas medicinais de Minas Gerais, Brasil. *Acta Bot. Bras.*, v. 3, p. 185–224, 1989.

GROVE, K. A. ; SAE-TAN, S.; KENNETT, M. J.; LAMBERT, J. D. (–)-Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Pancreatic Lipase and Reduces Body Weight Gain in High Fat-Fed Obese Mice. *Obesity*, v. 20, n. 11, p. 2311–2313, 2012.

HAMAO, M.; MATSUDA, H.; NAKAMURA, S.; SEMURA, S.; MAEKUBO, S.; WAKASUGI, S.; YOSHIKAWA, M. Anti-obesity effects of the methanolic extract and chaka saponins from the flower buds of *Camellia sinensis* in mice. *Bioorganic Med Chem*, v. 19, p. 6033- 6041, 2011.

HASANI- RANJBAR S.; NAYEBI N.; LARIJANI, B.; ABDOLLAHI, M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World Journal Gastroenterology*, v. 15, p. 3073- 3085, 2009.

HOLLERHAGE, M.; ROSLER, T. W.; BERJAS, M.; LUO, R.; TRAN, K.; RICHARDS, K. M.; SABAA-SRUR, A. U.; MAIA, J. G. S.; DE MORAES, M. R.; GODOY, H. T.; HOGLINGER, G. U.; SMITH, R. E. Neurotoxicity of Dietary Supplements from *Annonaceae* Species. *International Journal of Toxicology*, 2015.

HONDA, N.; GARCEZ, W.; GARCEZ, F. Estudo químico de plantas de Mato Grosso do Sul I: triagem fitoquímica. *Revista Científica e Cultural da UFMS*, v. 5, p. 37-46, 1990.

- HSU, C. L.; WU, C. H.; HUANG, S. L.; YEN, G. C. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. *J. Agric. Food Chem.*, v. 57, n. 2, p. 425-431, 2009.
- HUANG, Y. W.; LIU, Y.; DUSHENKOV, S.; HO, C. T.; HUANG, M. T. Anti-obesity effects of epigallocatechin-3-gallate, orange peel extract, black tea extract, caffeine and their combinations in a mouse model. *Journal of Functional Foods*, v. 1, n. 3, p. 304–310, 2009.
- HUANG, J.; WANG, Y.; XIE, Z.; ZHOU, Y.; ZHANG, Y.; WAN, X. The anti- obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68,1075–1087, 2014.
- ISLAM, M.W.; TARIQ, M.; AGEEL, A. M.; AL- SAID, M.S.; AL-YHYA, A. M. Effects of *Salvia haematodes* on sexual behavior of male rats. *Journal of Ethnopharmacology* 33, p. 67–72, 1991.
- JACOCIUNAS, L.V.; DE ANDRADE, H. H. R.; LEHMANN, M.; DE ABREU, B. R. R.; FERRAZ, A. B. F.; DA SILVA, J.; DIHL, R. R. Artichoke Induces Genetic Toxicity and Decreases Ethyl Methanesulfonate- Related DNA Damage in Chinese Hamster Ovary Cells. *JOURNAL OF MEDICINAL FOOD*, v. 15, n. 10, p. 873–878, 2012.
- JAKUPOVIC, J.; SCHUSTER, A.; GANZER, U.; BOHLMANN, F.; BOLDT, P. E. *Phytochemistry*, 29, p. 2217, 1990.
- JARAMILLO, M. C.; ARANGO, G.; GONZALEZ, M. C.; ROBLEDO, S.M. Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp. *Fitoterapia*, v. 71, p. 277–280, 2000.
- JARAMILLO-FLORES, M.; HERNANDEZ-SANCHEZ, H. Thermal diffusivity of soursop (*Annona muricata* L.) pulp. *J. Food Eng.*, v. 46, p. 139- 143, 2000.
- JUSTINO, A. B.; MIRANDA, N.C.; FRANCO, R. R.; MARTINS, M. M.; DA SILVA, N. M.; ESPINDOLA, F. S. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.100, p. 83–92, 2018.
- JUZYSZYN, Z.; CZERNY, B.; PAWLIK, A.; DROZDZIK, M. The Effect of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Extract on ROS Generation in HUVEC Cells. *Phytotherapy Research*, v. 22, p. 1159–1161, 2008.
- KARAM, T. K.; DALPOSSO, L. M.; CASA, D. M.; DE FREITAS, G. B. L. Carqueja (*Baccharis trimera*): utilização terapêutica e biossíntese. *Rev. Bras. Pl. Med.*, v.15, n.2, p. 280-286, 2013.
- KOCH, I., RAPINI, A., SIMÕES, A. O. Apocynaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015.
- KOSSOUOH, C.; MOUDACHIROU, M.; ADJAKIDJE, V.; CHALCHAT, J.C.; FIGUEREDO, G. Essential Oil Chemical Composition of *Annona muricata* L. Leaves from Benin. *Journal Essent Oil Res.*, v. 19, p. 307- 309, 2007.
- KRAFT, K. Artichoke leaf extract- Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver, and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine*, v. 4, n. 4, p. 369–378, 1997.
- KUSKU- KIRAZ, Z.; MEHMETCIK, G.; DOGRU- ABBASOGLU, S.; UYSAL, M. Artichoke leaf extract reduces oxidative stress and lipoprotein dyshomeostasis in rats fed on high

cholesterol diet. *Phytother. Res.*, 24, p. 565–570, 2010.

KURIYAMA, S.; HOZAWA, A.; OHMORI, K.; SHIMAZU, T.; MATSUI, T.; EBIHARA, S.; AWATA, S.; NAGATOMI, R.; ARAI, H.; , TSUJI, I. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 83, n. 2, p. 355–361, 2006.

LAMBERT, J. D.; SANG, S.; YANG, C. S. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks. *Chem Res Toxicol.*, v. 20, p. 583- 585, 2007.

LAVANDEIRA, F. M. F. Ensaio toxicológicos pré-clínicos na avaliação da segurança de novos fármacos. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, 2014.

LEAL, C.P.S. Isolamento e Quantificação de Marcadores Químicos de *Centella asiatica* L. E *Cynara scolymus*. Dissertação em química da Universidade Federal do Paraná – Curitiba, 2006.

LI, B.; JIN, Y.; XU, Y.; WU, Y.; XU, J.; TU, Y. Safety evaluation of tea (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) flower extract: Assessment of mutagenicity, and acute and subchronic toxicity in rats. *J Ethnopharmacol.*, v. 133, n. 2, p. 583- 590, 2011.

LIMA NETO, G.A.; KAFFASHI, S.; LUIZ, W.T.; FERREIRA, W.R.; DIAS DA SILVA, Y.S.A.; PAZIN, G.V.; VIOLANTE, I.M.P. Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Campinas, v.17, n.4, p.1069-1077, 2015.

LIN, J. K.; LIN-SHIAU, S. Y. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Mol Nutr Food Res.*, v,50, p.211-217, 2006.

LIPORACCI, H. S. N.; SIMÃO, D. G. Ethnobotanical survey of medicinal plants from home gardens of Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. *Braz. J. Med. Plants*, v. 15, p. 529- 540, 2013.

LIU, Z.; LIU, D.; CHENG, J.; MEI, S.; FU, Y.; LAI, W.; WANG, Y.; XU, Y.; VO, T. D.; LYNCH, B. S. Lipid-soluble green tea extract: Genotoxicity and subchronic toxicity studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2017.

LODHI, P.; TANDAN, N.; SINGH, N.; KUMAR, D.; KUMAR, M. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze Extract Ameliorates Chronic Ethanol-Induced Hepatotoxicity in Albino Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p. 1- 8, 2014.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas. Nova Odessa: Plantarum, 2002.

LOSQUI, Y. R.; ROZETE, F.S.S.; ALMEIDA, M.B.; BITTENCOURT, A. H. C.; PEREIRA, S.P.F. Atividade de *Baccharis trimera* (Less.) DC., (Asteraceae) sobre cultura de células in vitro. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 19, n.4, p. 931-936, 2009.

MACEDO, M.; FERREIRA, A. R. Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso – Brasil. *Revista brasileira de farmacognosia*, v. 14, supl. 45-47, 2004.

MACÊDO, S.; RIBEIRO, D. A.; DE ALMEIDA SOUZA, M. M. Uso de plantas medicinais cultivadas em uma área de caatinga em Assaré – Ceará. *Cad. De. Cult. e Cienc.*, v. 12, p. 36-45, 2013.

- MANDEL, S.; AMIT, T.; REZNICHENKO, L.; WEINREB, O.; YODIM, M. B. H. Green tea catechins as brain-permeable, natural iron chelators- antioxidants for the treatment of neurodegenerative disorders. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 50, p. 229-234, 2006.
- MANDEL, S. A.; AVRAMOVICH-TIROSH, Y.; REZNICHENKO, L.; ZHENG, H.; WEINREB, O.; AMIT, T.; YODIM, M. B. H. Multifunctional activities of green tea catechins in neuroprotection. *Neurosignals*, v. 14, p. 46- 60, 2005.
- MARINHO, D. G.; ALVIANO, D. S.; MATHEUS, M. E.; ALVIANO, C. S.; FERNANDES, P. D. The latex obtained from *Hancornia speciosa* Gomes possesses anti-inflammatory activity. *J. Ethnopharmacology*, v. 135, p. 530–537, 2011.
- MATTOS, M. I. S. Avaliação Dos potenciais efeitos de toxicidade subaguda, teratogenicidade e imutotoxicidade da *Cynara scolymus* (alcachofra): estudo em ratos. São Paulo, 124p. Tese de Doutorado, Programa da de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2014.
- MAZZANTI, G.; MENNITI IPPOLITO, F.; MORO, P. A.; CASSETTI, F.; RASCHETTI, R.; SANTUCCIO, C.; MASTRANGELO, S. Hepatotoxicity from green tea: are view of the literature and two unpublished cases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 65, p.331–341, 2009.
- MELO, S. F.; SOARES, S. F.; COSTA, R. F.; DA SILVA, C. R.; OLIVEIRA, M. B.; BEZERRA, R. J.; CALDEIRA-DE-ARAÚJO, A.; BERNARDO- FILHO, M. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. *Mutat Res.* v. 496, n. 1- 2, p. 33- 38, 2001.
- MENDES, F. R.; TABACH, R.; CARLINI, E. A. E. Valuation of *Baccharis trimera* and *Davilla rugosa* in tests for adaptogen activity. *Phytotherapy Research*, v. 21, p. 517-522, 2007.
- MICCADEI, S.; BUGIANESI, R.; DI VENERE, D.; CARDINALI, A. Efficacia protettiva da danno ossidativo di frazioni polifenoliche da *Cynara scolymus* in epatociti di ratto. *Ital Hortus* 11:86–89, 2004.
- MICCADEI, S.; DI VENERE, D.; CARDINALI, A.; ROMANO, F.; DURAZZO, A.; FODDAI, M. S.; FRAIOLI, R.; MOBARHAN, S.; MAIANI, G. Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells. *Nutr Cancer*, v. 60, n. 2, p. 276–283, 2008.
- MILEO, A. M.; DI VENERE, D.; LINSALATA, V.; FRAIOLI, R.; MICCADEI, S. Artichoke polyphenols induce apoptosis and decrease the invasive potential of the human breast cancer line MDA-MB231. *J Cell Physiol*, v. 227, p. 3301–3309, 2012.
- MISHRA, S.; AHMAD, S.; KUMAR, N.; SHARMA, B.K. *Annona muricata* (the cancer killer): A review. *Glob. J. Pharm. Res.*, v. 2, p. 1613–1618, 2013.
- MOGHADAMTOUSI, S. Z.; ROUHOLLAHI, E.; KARIMIAN, H.; FADAEINASAB, M.; ABDULLA, M. A.; KADIR, H. A. Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanol- induced gastric injury in rats via Hsp70/ Bax involvement. *Drug. Des. Dev. Ther.* v. 8, p. 2099–2111, 2014.
- MOGHADAMTOUSI, S. Z.; MEHRAN FADAEINASAB, M.; NIKZAD, S.; MOHAN, G.; ALI, H. M.; KADIR, H. A. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*,

v.16, p. 15625-15658, 2015.

MORAES, T. M.; RODRIGUES, C. M.; KUSHIMA, H.; BAUAB, T. M.; VILLEGAS, W.; PELLIZZON, C. H.; BRITO, A. R.; HIRUMA-LIMA, C. A. *Hancornia speciosa*: indications of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* actions. *J. Ethnopharmacol.*, v. 120, p. 161–168, 2008.

MOREIRA, R.D.C.T.; COSTA, L.D.B.; COSTA, R.C.S.; ROCHA, E.A. Abordagem etnobotânica acerca do uso de plantas medicinais na Vila Cachoeira, Ilhéus, Bahia, Brasil. *Acta Farm. Bonaer.*, v. 21, p. 205–211, 2002

NAKASUGI, T.; KOMAI, K.; *J. Agric. Food Chem.*, v. 46, p. 2560, 1998. NEVES, J.; FRANCHIN, M.; ROSALEN, P. L.; OMAR, N.F.; DOS SANTOS, M. A.; PASCHOAL, J. A.; NOVAES, P. D. Evaluation of the osteogenic potential of *Hancornia speciosa* latex in rat calvaria and its phytochemical profile. *J. Ethnopharmacol.*, v. 183, p. 151–158, 2016.

N'GOUEMO, P.; KOUDOGBO, B.; TCHIVOUNDA, H.P.; AKONO-NGUEMA, C.; ETOUA, M.M. Effects of ethanol extract of *Annona muricata* on pentylentetrazol-induced convulsive seizures in mice. *Phytother. Res.*, v. 11, p. 243–245, 1997.

NISHIYAMA, M. F.; COSTA, M. A. F.; DA COSTA, A. M.; DE SOUZA, C. G. M.; BOER, C. G.; BRACHT, C. K.; PERALTA, R. M. Chá verde brasileiro (*Camellia sinensis* var *assamica*): efeitos do tempo de infusão, acondicionamento da erva e forma de preparo sobre a eficiência de extração dos bioativos e sobre a estabilidade da bebida. *Cienc. Tecnol. Aliment.*, v. 30, p. 191–196, 2010.

NOGUEIRA, N.P.A.; REIS, P. A.; LARANJA, G. A. T.; PINTO, A. C.; AIUB, C. A. F.; FELZENSZWALB, I., PAES, M. C.; BASTOS, F. F.; SABINO, K. C. C.; COELHO, M. G. P. *In vitro* and *in vivo* toxicological evaluation of extract and fractions from *Baccharis trimera* with anti-inflammatory activity, 2011.

NWOKOCHA, C.R.; OWU, D.U.; GORDON, A.; THAXTER, K.; MCCALLA, G.; OZOLUA, R.I.; YOUNG, L. Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive sprague-dawley rats. *Pharm. Biol.*, v. 50, p. 1436–1441, 2012.

OLAKUNLE, S.; ONYECHI, O.; JAMES, O. Toxicity anti-lipid peroxidation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of antioxidant activity of *Annona muricata* ethanol stem bark extract. *Am.J. Life Sci.*, v. 2, p.271–277, 2014.

OLIVEIRA, A. C.; ENDRINGER, D.C.; AMORIM, L.A.; DAS GRACAS, L.B.M.; COELHO, M.M. Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *Journal Ethnopharmacology*, v. 102, p. 465–469, 2005.

OGLE, N. Green tea *Camellia sinensis*. *Austr J Med Herb*, v. 21, p. 44–48, 2009.

PANCHAL, S. K.; POUDYAL, H.; ARUMUGAM, T. V.; BROWN, L. Rutin attenuates metabolic changes, non-alcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *Journal Nutr.*, v. 141, n. 4, p. 1062–1069, 2011.

PADMA, P.; PRAMOD, N. P.; THYAGARAJAN, S. P.; KHOSA, R. L. Effect of the extract of *Annona muricata* and *Petunia nyctaginiflora* on Herpes simplex virus. *J. Ethnopharmacol.*, v. 61, p. 81–83, 1998.

PÁDUA, B.C., SILVA, L.D., JÚNIOR, J.V.R., HUMBERTO, J.L., CHAVES, M.M., SILVA,

- M.E., PEDROSA, M.L., COSTA, D.C. Antioxidant properties of *Baccharis trimera* in the neutrophils of Fisher rats. *J. Ethnopharmacol.*, v. 129, p. 381- 386, 2010.
- PENIDO, A. B.; MORAIS, S. M.; RIBEIRO, A. B.; SILVA, A. N., Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern, Brazil. *Acta Amaz.*, v. 46, n. 4, p. 345-354, 2016.
- PEREIRA, A. C.; PEREIRA, A. B. D.; 2, MOREIRA, C. C. L.; BOTION, L. M. ; LEMOS, V. S.; BRAGA, F. C.; CORTES, S. F. *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) as potential anti-diabetic drug. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 161, p. 30- 35, 2015.
- PINTO, D. C. M. A Fitoterapia no tratamento da obesidade. Porto, 42 p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, 2013.
- PIRES, C.A.S.; QUEIROZ, E.F.; HENRIQUES, A.T.; HOSTETTMANN, K. Isolation and On-line Identification of Antioxidant Compounds from Three *Baccharis* Species by HPLC-UV-MS/MS with Post-column Derivatisation. *Phytochem. Anal.*, v. 16, p. 307-314, 2005.
- RABELO, A. C. S; LUCIO, K. P.; ARAÚJO, C. M.; DE ARAÚJO, G. R.; MIRANDA, P. H. A.; CARNEIRO, A. C. A.; RIBEIRO, E. M.C.; SILVA, B. M.; DE LIMA, W. G.; COSTA, D. C. *Baccharis trimera* protects against ethanol induced hepatotoxicity in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 215, p. 1- 13, 2018.
- RADJI, M.; KURNIATI, M.; KIRANASARI, A. Comparative antimycobacterial activity of some Indonesian medicinal plants against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *JAPS*, v. 5, n. 1, p. 19– 22, 2015.
- RATNASOORIYA, F. Effect of black tea brew of *Camellia sinensis* on sexual competence of male rats, 2008.
- RIBEIRO, T.P.; SOUSA, T. R.; ARRUDA, A. S.; PEIXOTA, N.; GONÇALVES, P. J.; ALMEIDA, L. M. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of *Hancornia speciosa* latex in *Allium cepa* root model. *Braz. J. Biol.*, v. 76, n. 1, 2016.
- ROCHA, L. S. S.; CABRAL, L. I. A.; PIO, P. B. S.; OLIVEIRA, R. M. C.; COUTINHO, L. C.; ALMEIDA, D. M. P. F. Análise da toxicidade de infusões de chás de emagrecimento através do teste *Allium cepa*. *Revista Biotecnologia & Ciência*, v.6, n.1, p.55-62, 2017.
- RODRIGUES, C. R. F.; DIAS, J. H.; DEMELLO, R. N.; RICHTER, M. F.; PICADA, J. N.; FERRAZ, A. B. F. Genotoxic and antigenotoxic properties of *Baccharis trimera* in mice. *J. Ethnopharmacol.*, v. 125, p. 97–101, 2009.
- RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do cerrado na região do Alto Rio Grande - Minas Gerais. *Ciênc. Agrotec.*, v. 25, n. 1, p. 102-123, 2001.
- RONDANELLI, M.; GIACOSA, A.; OPIZZI, A.; FALIVA, M.A.; SALA, P.; PERNA, S.; RIVA, A.; MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E. Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*, v. 64, p. 7–15, 2013.
- ROSLIDA, A. H.; TAY, C. E.; ZURAINI, A.; CHAN, P. F. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *J. Nat. Rem.* v.10, p.97–104, 2010.

- SAE-TAN, S.; ROGERS, C. J.; LAMBERT, J. D. Voluntary exercise and green tea enhance the expression of genes related to energy utilization and attenuate metabolic syndrome in high fat fed mice. *Molecular nutrition & food research*, v. 58, n. 5, p. 1156–9, 2014.
- SAE-TAN, S.; ROGERS, C. J.; LAMBERT, J. D. Decaffeinated green tea and voluntary exercise induce gene changes related to beige adipocyte formation in high fatted obese mice. *Journal of Functional Foods*, v. 14, p. 210–214, 2015.
- SANCHES, J. R. FRANÇA, L. M.; CHAGAS, V. T.; GASPAR, R.S.; SANTOS, K. A.; GONÇALVES, L. M.; SLOBODA, D. M.; HOLLOWAY, A. C.; DUTRA, R. P.; CARNEIRO, E. M.; CAPPELLI, A. P. G.; PAES, A. M. A. Polyphenol-Rich Extract of *Syzygium cumini* Leaf Dually Improves Peripheral Insulin Sensitivity and Pancreatic Islet Function in Monosodium L-Glutamate-Induced Obese Rats. *Frontiers in Pharmacology*, v. 7, p. 1-16, 2016.
- SÁNCHEZ-RABANEDA, F.; JÁUREGUI, O.; LAMUELA-RAVENTÓS, R.M.; BASTIDA, J.; VILADOMAT, F.; CODINA, C. Identification of phenolic compounds in the artichoke waste by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v.1008, n.1, p.57-72, 2003.
- SANTOS, S. L. D. X.; DA NÓBREGA ALVES, R. R.; SANTOS, S. L. D. X.; BARBOSA, J. A. A.; BRASILEIRO, T. F. Plants used as medicinal in natural community of the semi-arid of Paraíba, Northeast of Brazil. *Braz. J. Pharmacogn.*, v. 93, p. 68–79 ,2012.
- SANTOS, A., SILVA, M., SANTOS, M., LEITE, T. Pesquisa farmacológica de Apocynaceae Juss etnobotânico, química e espécies que ocorrem no Brasil. *Braz. J. Med. Plantas* v. 15, p. 442-458, 2013.
- SHARANGI, A. B. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.)— a review. *Food Res Int.*, v. 42, p. 529–535, 2009.
- SARTORIO, M.L.; TRINDADE, C.; RESENDE, P.; MACHADO, J.R. Cultivo orgânico de plantas medicinais. Viçosa: Aprenda fácil, 2000.
- SEMPLE, H. A.; SLOLEY, B. D.; CABANILLAS, J.; CHIU, A.; AUNG, S. K. H.; GREEN, F. H. Y. Toxicology of a Peruvian botanical remedy to support healthy liver function. *Journal Complement Integr Med*, v. 13, n. 2, p. 163- 173, 2016.
- SILVA, M. A. B.; MELO, L. V. L; RIBEIRO, R.V; SOUZA, J.P.M.; LIMA, J.C.S.; MARTINS, D.T.O; SILVA, R.M. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista brasileira de farmacognosia*, v. 20, n.4, p. 549-562, 2010
- SILVA, T.F.; COELHO, M. R.; VOLLÚ, R. E.; GOULART, F. R. V.; ALVIANO, D.S.; ALVIANO, C.S.; SELDIN, L. Bacterial community associated with the trunk latex of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) grown in the northeast of Brazil. *Antonie van Leeuwenhoek*, v. 99, n. 3, p. 523–532, 2011.
- SILVA, G.C.; BRAGA, F.C.; LEMOS, V.S.; CORTES, S. F. Potential antihypertensive effect of leaf extract *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine*, v. 23, n. 2, p. 214-219, 2016.
- SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 4, p. 618-626, 2008.
- SHIM, M.; SAAB, S. Severe hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case report. 2008. SOARES, F. P.; PAIVA, R.; DE ALVARENGA, A. A.; NOGUEIRA, R. C.; EMRICH, E. B.;

- MARTINOTTO, C. Organogênese direta em explantes caulinares de mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes). *Ciência e agrotecnologia*, v. 31, n. 4, p. 1048- 1053, 2007.
- SOARES, M.B.; IZAGUIRRY, A.P.; VARGAS, L.M.; MENDEZ, A. S. L.; SPIAZZI, C. C.; SANTOS, F. W. Catechins are not major components responsible for the beneficial effect of *Camellia sinensis* on the ovarian δ -ALA-D activity inhibited by cadmium. *Food and Chemical Toxicology*, v.55, p.463-469, 2013.
- SOICKE, H.; LENG-PESCHLOW, E. *Planta Med.*, v. 53, p.37, 1987.
- SOUSA, M. P.; MATOS, M. E. O.; MATOS, F. J. A.; MACHADOS, M. I. L.; CRAVEIRO, A. A. *Constituintes Químicos Ativos e Propriedades Biológicas de Plantas Medicinais Brasileiras*, 2nd ed.; Editora UFC: Fortaleza, Brazil, p. 281-283, 2004.
- SOUZA, V.C.; LORENZI, H. *Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II*. Nova Odessa: Instituto Plantarum., 2005.
- SOUZA, S. P.; PEREIRA, L. L.S.; SOUZA, A. A.; SANTOS, C. D. Seleção de extratos brutos de plantas com atividade antiobesidade. *Rev. Bras. Pl. Med.*, v. 14, n.4, p. 643-648, 2012.
- SPERONI, E.; CERVELLATI, R.; GOVONI, P. ; GUIZZARDI, S.; RENZULLI, C.; GUERRA, M. C. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J Ethnopharmacol*, v.86, p. 203–211, 2003.
- SUGIYAMA, K.; HE, P.; WADA, S., TAMAKI, F.; SAEKI, S. Green tea suppresses D-galactosamine-induced liver injury in rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 62, p. 609- 611, 1998.
- TAKAHASHI, J. A.; PEREIRA, C. R.; PIMENTA, L. P.; BOAVENTURA, M. A.; SILVA, L. G. Antibacterial activity of eight Brazilian annonaceae plants. *Nat. Prod. Res*, v. 20, n., p. 21–26, 2006.
- TELLEZ, A. V.C.; MONTALVO-GONZALEZ, F.; YAHIA, E. M.; VAZQUEZ, E. N. O. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 2016.
- TORRES, L.M.B., GAMBERINI, M.T., ROQUE, N.F., LIMA-LANDMAN, M.T., SOUCCAR, C., LAPA, A. J. Diterpene from *Baccharis trimera* with a relaxant effect on rat vascular smooth muscle. *Phytochemistry*, v. 55, p. 617- 619, 2000.
- TORRES-REGO, M.; FURTADO, A. A.; BITENCOURT, M. A. O. ; LIMA, M. C. J. S.; ANDRADE, R. C. L. C. ; AZEVEDO, E. P.; SOARES, T. C. ; TOMAZ, J. C. ; LOPES, N. P.; SILVA-JÚNIOR, A. A. ; ZUCOLOTO, S. M. ; FERNANDES-PEDROSA, M. F. Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). *BMC Complement Altern Med*, v. 16, p. 275, 2016.
- TROPICOS. Missouri Botanical Garden. 50151134. Available in: <http://www.tropicos.org/Name/>. 2015.
- VARANDA, E.A. Atividade mutagênica de plantas medicinais. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Aplicada*, v. 27, n.1, p.1-7, 2006.
- VAZ, D. S. S.; BENNEMANN, R. M. Comportamento alimentar e hábito alimentar: uma

revisão. Revista Uningá, v. 20, n. 1, p. 108-112, 2014.

VERDI, L.G.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. Quim. Nova, v. 28, n. 1, p. 85-94, 2005.

VERDI, S.; YOUNES, S.; BERTOL, C.D. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu, v.15, n.4, p.494-502, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/topics/obesity/en/> Acesso em: março2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: abril/2018.

YANG, R. M.; LIU, F.; HE, Z. D.; JI, M.; CHU, X. X.; KANG, Z. Y.; CAI, D. Y.; GAO, N.N. Anti- obesity effect of total phenylpropanoid glycosides from *Ligustrum robustum* Blume in fatty diet-fed mice via up- regulating leptin. Journal of Ethnopharmacology, v. 169, p. 459- 465, 2015.

ZAN, A. M.; FERRAZ, A. B. F.; RICHTER, M. F.; PICADA, J. N.; DE ANDRADE, H. H. R.; LEHMANN, M.; DIHL, R.R.; NUNES, E.; SEMEDO, J.; DA SILVA, J. *In Vivo* Genotoxicity Evaluation of an Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Aqueous Extract. Journal of Food Science, v. 78, n. 2, 2013.

4.2 Capítulo II

**ESPÉCIES VEGETAIS USADAS NA PERDA DE PESO: um estudo etnofarmacológico
em área urbana de São Luís, Maranhão, nordeste brasileiro**

Artigo submetido a **Alternative Therapies in Health and Medicine**
(ISSN: 1078-6791)

Fator de impacto: 1.329

Qualis Medicina I: B2

Plant species used in weight loss: an ethnopharmacological study in the urban area of São Luís, Maranhão, Brazilian northeast

Camila Arguelo Biberg Maribondo^{1*}; Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹; Talison Taylon Diniz Ferreira¹; Antonio Marcus de Andrade Paes²; Flavia Raquel Fernandes do Nascimento³; Denise Fernandes Coutinho¹; Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹Phytotherapy Laboratory, Universidade Federal do Maranhão.

²Experimental Physiology Laboratory, Universidade Federal do Maranhão.

³Immunophysiology Laboratory, Universidade Federal do Maranhão.

*Correspondence to author: Camila Arguelo Biberg Maribondo, e-mail: cabiberg@hotmail.com

Resumo

Introdução: O sobrepeso e a obesidade são condições crônicas que acometem cerca de dois bilhões de pessoas no mundo, com prevalência aumentando significativamente nos últimos anos nas mais diferentes faixas etárias. Além dos aspectos relacionados à saúde, a obsessão pelos padrões estéticos atuais e a dificuldade de adesão aos protocolos de emagrecimento estimulam a busca por diversos meios para perda de peso, com ênfase ao emprego de produtos naturais. **Objetivo:** investigar o uso de plantas para perda de peso, na área urbana de São Luís, Maranhão, nordeste brasileiro. **Método:** estudo observacional, transversal analítico para coleta de dados etnofarmacológicos. **Amostra:** usuários de serviço de saúde público de São Luís, Maranhão, nordeste brasileiro. **Participantes:** 227 indivíduos adultos. **Intervenções:** entrevistas, com foco na abordagem das espécies vegetais empregadas em redução de peso e suas variáveis; seguida da análise dos dados fundamentado nos índices da pesquisa etnofarmacológica: consenso do informante (nível de fidelidade e valor de uso), alocação subjetiva e totalização de usos. **Coleta e identificação botânica das espécies vegetais mais referidas de emprego na perda de peso.** **Resultados:** Predominam, na amostra em estudo, usuários de plantas para perda de peso em faixa etária de 30 a 59 anos, com ensino médio completo, preferencialmente adquiridas no comércio informal (mercados e feiras livres: 33,33%), por indicação de familiares e amigos (72,84%). As espécies mais referidas foram *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Baccharis trimera* (Less.) DC (carqueja). **Conclusão:** embora já tenham estudos com essas espécies vegetais indicando potencial para utilização na perda de peso, não possuem certificação para o uso seguro e racional; indicando necessidade de continuidade dos estudos visando validação, bem como despertando atenção para necessidade de ações efetivas de Farmacovigilância em Fitoterapia.

Palavras-chave: Etnofarmacologia; terapia alternativa; uso popular; *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Hibiscus sabdariffa* L.; *Baccharis trimera* (Less.) DC; Farmacovigilância.

Abstract

Background: Overweight and obesity are chronic conditions that affect around two billion people worldwide, with prevalence increasing significantly in recent years in the most different age groups. In addition to health-related aspects, the obsession with current aesthetic

standards and the difficulty in adhering to weight loss protocols stimulate the search for various means for weight loss, with emphasis on the use of natural products. Objective: to investigate the use of plants for weight loss in the urban area of São Luís, Maranhão, northeastern Brazil. Method: observational, cross-sectional analytical study to collect ethnopharmacological data. Sample: users of public health services in São Luís, Maranhão, northeastern Brazil. Participants: 227 adult individuals. Interventions: interviews, focusing on the approach of plant species used in weight reduction and their variables, followed by data analysis based on the ethnopharmacological research indexes: informant consensus (level of loyalty and use value), subjective allocation and total use. Collection and botanical identification of the most common plant species used in weight loss. Results: Predominate in the study sample users of weight loss plants in the age group of 30 to 59 years, with full secondary education, preferably acquired in the informal trade (markets and free markets: 33.33%), by family and friends (72.84%). The most mentioned species were *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (green tea), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibiscus) and *Baccharis trimera* (Less.) DC (carqueja). Conclusions: although they already have studies indicating a potential for use in weight loss, they are not certified for safe and rational use, indicating the need for continuity of studies aiming at validation, as well as raising attention to the need for effective actions of Pharmacovigilance in Phytotherapy.

Keywords: Ethnopharmacology; alternative therapy; popular use; *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Hibiscus sabdariffa* L.; *Baccharis trimera* (Less.) DC; Pharmacovigilance.

1. Introduction

According to the World Health Organization (WHO), obesity is defined as a chronic condition resulting from atypical or excessive fat accumulation that can be harmful to health; one of the biggest public health problems today, with worldwide data pointing to over 1.9 billion overweight adults of which 650 million are obese (1).

In Brazil, the number of overweight and obese individuals has increased in both sexes, encompassing different age groups and income levels (2). According to the latest data, the percentage of the overweight Brazilian population exceeded 50% (3).

The etiology of this comorbidity is complex and multifactorial (4,5). Whether stimulated by the search of aesthetic standards or due to the need for health recovery due to associated non-communicable chronic diseases such as hypertension, diabetes, and cardiovascular disorders (6,7), the treatment of obesity is also complex and multidisciplinary (5).

In Brazil, currently registered medicines for the treatment of obesity by the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA), which should be used according to specific clinical guidelines are amfepramone, fenproporex, mazindol, sibutramine, orlistat, liraglutide and lorcaserin (8,9). It is noteworthy that these substances have already been withdrawn from the

market in the US and Europe, mainly due to the lack of evidence on efficacy and safety, especially when considering their long-term effects (10, 11).

Despite the many alternatives, the treatment of obesity presents punctual hindering aspects: unknown side effects of pharmacological therapy, where it is common abandonment caused by the lack of motivation in a slow and continuous process, requiring radical changes in the lifestyle of the patient; highlighting the risks and potential complications of bariatric surgery, a growing resource in recent years (12).

In the search for new effective and accessible therapeutic perspectives to combat obesity, the use of natural products of vegetal origin is emerging as an important alternative, as well as being recognized and stimulated by WHO, it is a valued practice for much of the population, whether for historical, cultural and/ or socioeconomic reasons (13-15).

The potential of natural products for the treatment of obesity is undeniable and is in full exploration, however, the popular use of plant species without proof of efficacy and safety can represent risks, given the side effects and/or toxicity, therefore, it is essential that the use of these resources be done rationally, which should stimulate the realization of validation studies (16,17).

There are wide varieties of weight loss plant products on the market available as isolated substances, vegetal drugs or extracts (18). However, today in Brazil, the *Garcinia cambogia* Roxb is the only plant species with a product registered by ANVISA as an herbal medicine with a specific therapeutic indication for weight loss (19, 20).

In this sense, ethnopharmacological studies investigating natural resources, especially of plant origin, employed therapeutically by the population, are an important tool for inclusion and/or exclusion of plant species for the development of validation studies, aiming at proving the safety, efficacy and quality of the material through chemical, pharmacological, toxicological and pharmacotechnical evaluations (21, 22). Making possible still, from the finding of risks and hazards associated with the popular practice of the use of plants for therapeutic purposes, effective Pharmacovigilance actions in Phytotherapy, in the real perspective of minimizing adverse events due to irrational use of plants (23).

Therefore, this research aims to develop an ethnopharmacological study to identify plant species used for weight loss in São Luís, Maranhão, Brazil, contributing to the selection of plant species for the development of validation studies, in search of a new alternative and/or therapeutic complement in weight loss, as well as actions in Pharmacovigilance.

2. Materials and methods

2.1 Area of study and sample

The city of São Luís (2 ° 30 'S; 44 ° 16' O), capital of the state of Maranhão, northeast Brazil, occupies an area of 834,785 km², is divided into seven (7) health districts (Bequimão, Centro, Cohab, Coroadinho, Itaquí Bacanga, Tirirical and Vila Esperança), with 1,014,837 inhabitants (24). According to the latest survey released by the Ministry of Health, 17.9% of the capital's inhabitants are obese and 49.5% are overweight (25).

Adult subjects (> 18 years old), users of public health services in the nutrition, nutrology and endocrinology departments of São Luís, were selected according to the division in health districts, selected by probabilistic sampling, based on local ethnopharmacological studies (16, 26-28).

2.2 Collection of ethnopharmacological data

From January to July 2017, were conducted structured and semi-structured interviews with a focus on the approach of plant species used in weight reduction. Interviewees who referred to the use of plants for weight loss were evaluated several variables, as well as socioeconomic data to characterize the interviewees.

2.3 Collection of plant species and botanical identification

To acquire the botanical material, participants were selected, called key informants and in agreement, the participated in the excursions to collect botanical material, including landscapes of the urban area (parks, backyards and vegetable gardens) and rural area and/or acquisition by purchase (29).

The data collection was performed in two phases: in the first, the key informant was free to collect the botanical material, after identification by the regional vernacular name, with observation and record of the care adopted in this stage. Then, new collections were performed by the team, prioritizing the obtaining of vegetative and reproductive parts of the indicated plant species, prioritizing those that are native and of great occurrence in the State, obeying the collection norms established in the specialized literature (30, 31) and prepared exsiccates and sent to the Maranhão Herbarium (MAR), Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, for botanical identification. The scientific nomenclature was checked according to the databases of the Brazilian Flora Species List and The Plant List. Purchased

samples were identified by comparison with descriptions in official pharmacopoeial compendiums.

2.4 Data analysis

Ethnopharmacological data were formatted and analyzed using Stata 12.0 for Windows (Texas, USA), with descriptive analysis of variables and presentation in frequency tables; χ^2 independence test, with a significance level (α) of 5% to test the hypothesis of association between popular medicinal use of plant species for weight loss and socioeconomic variables.

The indices used for the analysis of ethnodirected research variables were: Relative Frequency of Citation (FRC), obtained from the ratio: $FRC = CF/N$. Where (CF) represents the number of informants who mentioned the use of the species and (N) is the total number of informants in the study (33).

Importance Value (IVs), measures the proportion of informants who cited a species as most important, with values ranging from 0 to 1, presented by Byg and Baslev (2001) (34), according to the following formula: $IVS = nis/n$. Where: nis is the number of informants and the Use Consensus Value (UCs) is a measure of the degree of agreement among informants regarding whether or not a species is useful, the values range from -1 to 1 and UCs is given by the formula: $UCs = 2ns/n-1$, where ns corresponds to the number of people who cited the use of the species (s) (34).

From the analysis of the data obtained in the field research and with the botanical identification of the species most frequently mentioned by the interviewees, a survey was carried out in the databases PUBMED, Google Scholar, Scielo, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs, ScienceDirect and Web of Science, as well as monographs, dissertations and theses, with emphasis on the areas of Ethnobotany, Ethnopharmacology, Chemistry, Pharmacology and Toxicology. Therefore, the use of plant species used for weight loss that obtained $\geq 15\%$ of citation in this study was compared and compared to the data recorded in the literature, analyzing the agreement of popular therapeutic use referred by the population to other ethnobotanical and ethnopharmacological studies, the use of species potentially toxic, endangered vegetables, among others.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Maranhão, with opinion n° 1.999.641.

3. Results and discussion

227 (two hundred and twenty-seven) individuals were interviewed and the prevalence of 89.43% of the use of plants for medicinal purposes was found, with 35.68% of the use of plants for weight loss (Table 1).

The prevalence of the use of medicinal plants corroborates with national and international studies that prove the wide use of plant species in urban areas, with values ranging from 20% to 90% (16, 26, 35-39).

Most respondents who reported using plants for weight loss were female (92.59%) (Table 1). High representativeness of the use of plants for various medicinal purposes by women is found in other ethnopharmacological studies (16, 40-43), but it is worth emphasizing the scarcity of user profile characterization in weight loss studies.

Initially, the greater use of plant species for weight loss by females in this study can be attributed to two aspects: the fact that, usually, between the sexes, women dominate the knowledge about the use of plants for medicinal purposes (41, 44) and by the higher frequency of women in health units at the time of the research. Although the prevalence of obese adults in Brazil is statistically equal between sexes (3), the demand for health care services, whether for historical and cultural reasons or biological factors, is significantly higher among women than men (45).

However, it is necessary to emphasize that not only the search for health is related to the use of resources for weight loss. In this aspect, the prevalence of females can be explained by the fact that there is a very distinct perception of the body between the sexes, since men define their aesthetic pattern mainly by tall stature and great muscularity, while for women, this standard is directly related to body weight and its measurements, the thinner the prettier they consider (46,47).

In the sample under study, besides gender, the age variable also presents a statistically significant association ($p < 0.05$) with the use of plants for weight loss. The age range of users who reported use of plant species ranged from 18 to 84 years, with a predominance of adults between 30 to 59 years (44.22%), followed by those between 18 and 29 years (23.91%) (Table 1).

Table 1. Socioeconomic data (gender, age, education and social class) of selected users of public health services in São Luís, Maranhão, Brazil and their knowledge of medicinal plants used for weight loss.

Variables	Popular use of weight loss plants				Total	
	Yes		Not		n	%
	n	%	n	%		
Sex ^a						
Feminine	75	92.59	112	76.71	187	82.38
Male	6 th	7.41	34	23.29	40	17.62
Total	81	35.68	146	64.32	227	100.00
Age (years) ^{to}						
18-29	11	23.91	35	76.09	46	20.26
30-59	65	44.22	82	55.78	147	64.76
≥ 60	4	13.79	25	86.21	29	12.78
Total	81	35.68	146	64.32	227	100.00
Schooling						
Incomplete Elementary	8 th	9.88	25	17.12	33	14.54
Complete Elementary	4	4.94	5 th	3.42	9 th	3.96
Incomplete Medium	6 th	7.41	15	10.27	21	9.25
Medium Complete	34	41.98	62	42.47	96	42.29
Incomplete higher	9 th	11.11	15	10.27	24	10.57
Graduated	20	24.69	24	16.43	44	19.38
Total	81	35.68	146	64.32	227	100.00
Income (monthly)						
<R\$ 1,996.00	30	37.04	75	51.37	105	46.26
R\$ 1,996.00 - 3,992.00	39	48.15	51	34.93	90	39.65
R\$ 3,993.00 - 9,980.00	11	13.58	16	10.96	27	11.89
> R\$ 9,980.00	1	1.23	4	2.74	5 th	2.20
Total	81	35.68	146	64.32	227	100.00

n: sample= 227; *p <0.05, χ^2 test of independence.

The higher prevalence of this age group differs from several ethnopharmacological studies that generally present elderly individuals as the main users of plants for therapeutic purposes, mainly due to their cultural heritage and accumulated experiences (48-53).

Some recent studies suggest an emerging change in the age profile of medicinal plant users, with a higher frequency of use among adults and young people (27, 42, 54, 55). Information that can be attributed to the behavioral change brought about by so-called millennials, those born around 1980 to 1990 (56) and show themselves as consumers interested in following in detail, in addition to the components of their food, the beverages and medicines, the development and production of what they are buying, giving preference to products of natural origin (57,58).

Another factor contributing to the use of plants for weight loss by a younger population is the media-driven conception that a healthy body is not only based on biological, physiological and mechanical aspects but is associated with the cult of a perfect body aesthetically (59).

In contrast, the elderly population, not feeling hostage to the aesthetic standards imposed, search for health services and resources to treat chronic diseases resulting from overweight, such as hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes and cardiorespiratory disorders, not prioritizing weight loss itself (7, 60).

Regarding the level of education, most of the respondents (41.98%) who claimed to use plants for weight loss, have completed high school (Table 1). Although several ethnopharmacological studies found a predominance of plant use by people with low educational level (61-64), the data from this study corroborate with recent national studies that show a prevalence of use of plants for medicinal purposes in individuals who have completed high school and/or higher education (27,43,65).

These data reflect the tendency that the population share with the highest knowledge has the need to control their body and the means used for health recovery, questioning the position of the use of synthetic drugs, seeking natural therapeutic methods by the belief of safety(66,67). Features that fit the treatment of obesity, given the recognition that various synthetic substances available on the market for weight loss bring with it a large number of side effects that affect different body systems, thus stimulating the use of natural products (20).

However, it is worrying that, given so much information available, the population may let the desire for autonomy when choosing a therapeutic resource, alternative or conventional, increase the practice of self-medication, including the indiscriminate use of natural products without certification of efficacy and safety (68, 69).

Regarding income, most respondents (48.15%) said they receive monthly between R\$ 1,996.00 (one thousand nine hundred and ninety-six reais) and R\$ 3,992.00 (three thousand nine hundred and ninety-two reais) (Table 1). Initially, the higher number of low-income interviewees may be attributed to the fact that data collection was performed in public health services in São Luís, predominantly used by the population with the lowest economic power (70). Therefore, a large portion of the population uses plant species as a form of basic care, due to the difficulty of access to health services and industrialized medicines because they do not have the financial conditions to support the values practiced by the market (71, 72).

Despite the tendency to establish a direct relationship between income and education (73), the data from this study reinforce the consequences of the economic crisis in Brazil, using the public health service and low-cost therapeutic resources. According to the National Supplementary Health Agency (ANS), between 2015 and 2016, more than 2.6 million people no longer have medical insurance due to rising prices, rising unemployment and/or family debt (74).

In addition to socioeconomic variables, data related to the use of plant species for medicinal purposes were analyzed. When asked about the source of information on the use of plants for weight loss, information obtained from family and friends (72.84%). Even today, the family nucleus emerges as the main source of information and encouragement to the popular use of plants, an empirical knowledge shared orally between generations as cultural heritage (65, 75). Besides family and friends, much of the incentive to use plant species comes from the media, as a marketing strategy for companies that develop herbal products (76).

It appears then, that the transmission of knowledge related to the use of medicinal plants is predominantly informal, since health professionals, who represent the formal system, are rarely mentioned, although the study was conducted in health facilities in the metropolitan region (77, 78).

Even considering the importance of conducting ethnopharmacological studies for the preservation of popular knowledge, it is necessary to recognize that the curative activities attributed by the population to plants, in most cases, are not scientifically proven, therefore, they are not guaranteed efficacy and safety, which represents a risk to the user's health (79,80). In this sense, it is important to highlight that health professionals are irreplaceable and should be consulted on the indication and biological effects of plant species and their derivatives, contributing to the serious use of medicinal plants, demystifying the popular saying that "What's natural is all right" (42).

Regarding the form of preparation used, the highest percentage of respondents reported infusion (44.44%), followed by decoction (38.27%). A local ethnopharmacological study not published by Freitas Junior (2017) (81), also targeting plants used for weight loss, corroborates the present investigation with infusion as the most cited preparation method.

In our study we found that the participants do not have scientific knowledge about the proper preparation of the plants used, being performed according to the empirical knowledge transmitted to them. Thus, it is worth emphasizing that the use of empirical extraction

techniques to obtain the preparation of use may invalidate the therapeutic action of the plant (82).

As for the place of purchase of vegetable raw materials, markets and open markets predominated (33.33%), results compatible with ethnobotanical studies and national ethnopharmacologists, which show greater acquisition of plant material for medicinal purposes in markets/fairs and home gardens/backyard (38, 42, 83).

Both the acquisition of plants for therapeutic purposes in markets and fairs as well as home cultivation present risks to users, mainly related to the parameters of authenticity, integrity and purity of the plant material, which should guarantee the quality of the preparation to be used, and consequently, patient safety (84,85).

One of the biggest problems encountered during the marketing of natural medicinal products is the inadequate storage, which exposes plant material to dust, heat, moisture, insects, rodents and microorganisms (86), common situation in informal trade in markets and fairs (84). In the case of home garden purchase, adequate conditions must be ensured in cultivation, harvesting, drying and storage (87).

In the informal acquisition of plants for therapeutic purposes, it is important to emphasize that product quality begins with the correct botanical identification of plant material, a lack of scientific knowledge and morphological similarities between species can lead to the population consuming a plant, believing that it is another, with different chemical composition, interfering with the desired therapeutic effect and may cause intoxication (88, 89).

It is noteworthy that, even when properly identified, acquired and prepared, the popular use of a plant species for medicinal purposes cannot still be considered safe, because according to ANVISA, a whole plant, crushed or pulverized, *in natura* or after collection, drying and stabilization, cannot be classified as an herbal medicine without first going through all the steps of a validation study (90).

Asked about location and storage utensils and the frequency of administration of the preparation used for weight loss, the majority of respondents (60.49%) keep the preparations in the refrigerator and mostly store them in plastic deposits (66.67%). The predominant frequency of use was more than 03 times a day (39.51%). Inadequate preparation location, utensil and storage time may contribute to possible acute or chronic poisoning and may lead to variations in the concentration of active ingredients (89).

The immediate need for results when it is desired to lose weight combined the lack of

standardized dosage for each plant species and the lack of potential adverse effects, intensifies the use of preparations of plant origin for several times a day, increasing the chances of poisoning and/or manifestation of adverse reactions, offering risks to user safety (91).

Regarding the level of satisfaction with the use of plant species for weight loss, the interviewees reported having a good effect (64.2%). When asked about knowledge about toxicity, hazards or risks in the use of plant species for weight loss, all respondents reported ignorance about dangers in the use of plants.

Ethnopharmacological studies show that the majority of the population is unaware of the risks and dangers associated with the use of plants as a therapeutic resource (16, 26); this should alert to the lack of safety in the irrational use of plant species, due to the intrinsic characteristics of each species, which may have toxic substances in their composition, as well as the use of poor-quality material and inadequate dosages (92).

A study by Rocha et al. (2017) (93) states that the consumption of the most commonly used weight loss preparations (hibiscus tea, mate tea and green tea) may pose a risk to public health, given the potential toxicity found in the *Allium cepa* L. test, demonstrating the need for studies that evaluate the toxicity of these species in other models, to clarify possible toxic damages resulting from the consumption of these teas and other preparations.

Still, regarding the lack of knowledge reported by the interviewees in this study about toxicity, danger or risk in the use of the plant for weight loss, it is worth mentioning the occurrence of four (4) citations of the use of *Aleucites moluccana* (L.) Willd. (Indian nut) species that, although not proven effective, was widely marketed and advertised with an indication for weight loss, but after cases of poisoning and deaths resulting from its use, with great repercussion in social media, ANVISA banned, throughout the national territory, the manufacture, marketing, distribution, importation and dissemination of products containing Indian walnut in its composition (94).

It is known that active substances present in some plant species can act in the body as appetite suppressants or metabolism accelerators, resulting in lower food intake and producing diuretic, lipolytic and antioxidant actions (13, 95), it is necessary to emphasis, both in the definition of species authenticity parameters, as well as in toxicity and therapeutic action studies (17).

The interviewees mentioned, by their vernacular names, 29 plants for weight loss, with only 7 natives to Brazil, distributed in 24 families, with Asteraceae, Euphorbiaceae, Fabaceae,

Lauraceae and Myrtaceae accounting for 34.5% of the species, with 02 (two) citations each. The diversity of plants for weight loss or as anti-obesity agents, although without scientific evidence of efficacy and safety, is also found in studies (17, 18, 96, 97).

The characterization of the popular use of plants for weight loss in the study sample, with evidence of several improper conditions identified here, should alert to the awareness of the full exercise of Pharmacovigilance in Phytotherapy; this requirement has been emphasized for over a decade, in a study by Silveira et al. (2008) (98) when the problem was already emerging, but still incipient in the country and in the world.

Despite the recognition of the increased use of plants and their derived preparations in contemporary society, as well as the few safety and efficacy studies, especially with clinical trials, there is little information on adverse events and technical complaints with medicinal and herbal medicines. This situation is aggravated by the lack of training of health professionals who work directly with the user to retrieve such information (99).

Thus, understanding Pharmacovigilance as a science that refers to the detection, evaluation, understanding and prevention of adverse effects or any drug-related problems (100), enabling early detection of known or unknown adverse events, and monitoring possible increases in their incidence; evaluating the benefits and risks of the product to ensure quality, safety and efficacy compatible with rational use (101), it is feasible that implementation of an effective Pharmacovigilance system in the area will minimize such risks (102, 103).

The species most cited by respondents were *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (30.47%), *Hibiscus sabdariffa* L. (21.09%) and *Baccharis trimera* (Less.) DC (15.63%). In addition to the higher citation frequency, as they were also the species that obtained the highest indices in the IVs and UCs calculations, which measure the degree of agreement among informants on the importance and usefulness of each species, respectively (Table 2).

Table 2. Plant species and their parts used for weight loss cited by selected users of public health services in São Luís, Maranhão, Brazil by order of citation, relative citation frequency, importance value and use consensus value.

Botanical Name * / Family	Regional Vernacular Name	Used part	Citations (n) **	Relative frequency of citation (FRC)	Importance value (IVs)	Use consensus value (UCs)
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze Theaceae	green tea	leaf	39	0.3047	0.2344	0.6142
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. Malvaceae	hibiscus/vinegar	flower	27	0.2109	0.1406	0.4252
<i>Baccharis trimera</i> (Less .) DC Asteraceae	carqueja	aerial parts	20	0.1563	0.0781	0.3150
<i>Solanum melongena</i> L . Solanaceae	eggplant	fruit	13	0.1016	0.0703	0.2047
<i>Hancornia speciosa</i> Gomes Apocynaceae	mangaba	leaf	10	0.0781	0.0625	0.1575
<i>Annona muricata</i> L. Annonaceae	soursop	leaf	8th	0.0625	0.0469	0.1260
<i>Tamarindus indica</i> L. Fabaceae	tamarind	leaf	7th	0.0547	0.0391	0.1102
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe . Zingiberaceae	ginger	root	5th	0.0391	0.0234	0.0787
<i>Morinda citrifolia</i> L. Rubiaceae	noni	leaf	5th	0.0391	0.0234	0.0787
<i>Brassica oleracea</i> L. Brassicaceae	cabbage	leaf	5th	0.0391	0.0156	0.0787
<i>Senna alexandrina</i> Mill. Fabaceae	senna	leaf	4	0.0313	0.0156	0.0630
<i>Aleurites moluccanus</i> (L.) Willd Euphorbiaceae	nut india	seed	4	0.0313	0.0234	0.0630

(*) Plants referred to by respondents by regional/local vernacular name ; (**) Respondents reported more than one therapeutically employed plant species

Table 2. Plant species and their parts used for weight loss cited by selected users of public health services in São Luís, Maranhão, Brazil by order of citation, relative citation frequency, importance value, and use consensus value (continued).

Botanical Name * / Family	Regional Vernacular Name	Used part	Citations (n) **	Relative frequency of citation (FRC)	Importance value (IVs)	Use consensus value (UCs)
<i>Equisetum arvense</i> L. Equisetaceae	horsetail	leaf	3	0.0234	0.0156	0.0472
<i>Quassia amara</i> L. Simaroubaceae	lieutenant stick	bark	3	0.0234	0.0156	0.0472
<i>Morus rubra</i> L. Moraceae	blackberry	leaf	3	0.0234	0.0078	0.0472
<i>Cynara cardunculus</i> L. Asteraceae	artichoke	leaf	2	0.0156	0.0078	0.0315
<i>Ilex paraguariensis</i> A. St.- Hil . Aquifoliaceae	yerba mate	leaf	2	0.0156	0.0000	0.0315
<i>Eugenia uniflora</i> L. Myrtaceae	Pitanga	leaf	2	0.0156	0.0156	0.0315
<i>Citrus x limon</i> (L.) Osbeck Rutaceae	Lemon	fruit	1	0.0078	0.0078	0.0157
<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels Myrtaceae	black olive	leaf	1	0.0078	0.0078	0.0157
<i>Ocimum basilicum</i> L. Lamiaceae	alfavaca	leaf	1	0.0078	0.0000	0.0157
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm . f. Xanthorrhoeaceae	aloe vera	leaf	1	0.0078	0.0078	0.0157
<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl Lauraceae	cinnamon	bast	1	0.0078	0.0000	0.0157
<i>Averrhoa carambola</i> L. Oxalidaceae	star fruit	leaf	1	0.0078	0.0078	0.0157

(*) Plants referred to by respondents by regional/local vernacular name ; (**) Respondents reported more than one plant species employed therapeutically

Table 2. Plant species and their parts used for weight loss cited by selected users of public health services in São Luís, Maranhão, Brazil by order of citation, relative citation frequency, importance value, and use consensus value(continued).

Botanical Name * / Family	Regional Vernacular Name	Used part	Citations (n) **	Relative frequency of citation (FRC)	Importance value (IVs)	Use consensus value (UCs)
<i>Laurus nobilis</i> L. Lauraceae	blond	leaf	1	0.0078	0.0078	0.0157
<i>Carya illinoensis</i> (Wangenh .) K.Koch Juglandaceae	nut - pecan	leaf	1	0.0078	0.0000	0.0157
<i>Euphorbia tirucalli</i> L. Euphorbiaceae	naked cock	leaf	1	0.0078	0.0078	0.0157
<i>Cordia ecalyculata</i> Vell . Boraginaceae	pholia-magra	leaf	1	0.0078	0.0000	0.0157
<i>Phyllanthus niruri</i> L. Phyllanthaceae	stone breaker	root	1	0.0078	0.0000	0.0157

(*) Plants referred to by respondents by regional/local vernacular name ; (**) Respondents reported more than one plant species employed therapeutically

***Camellia sinensis* (L.) Kuntze**

Camellia sinensis (L.) Kuntze (Theaceae) is a shrub of Asian origin; with simple and alternating leaves, serrated margins and leathery texture (104, 105). The different production processes used in the species originate the so-called green tea, black tea, white tea, Indian tea, among others (106, 107), representing one of the most consumed beverages in the world (108). Green tea is obtained by partial fermentation of young leaves, collected before full maturation (109, 110).

Local Study not yet published, of Pharmacovigilance in Phytotherapy proves that *Camellia sinensis* (green tea) capsules and dry drug capsules are the most frequently marketed preparations for weight loss in pharmaceutical establishments in the capital of Maranhão but showing poor product quality due to the presence of foreign material and loss of chemical integrity (111).

Chemical studies prove that green tea consists of 10-25% proanthocyanidins, gallic acid, flavonoids (kaempferol, quercetin, and myricetin) and catechins, highlighting simple catechin, epicatechin, epicatechin gallate, epigallocatechin and epigallocatechin gallate (112-115). Methylxanthines (mainly caffeine), proteins, hydrolyzable tannins, vitamins (B1, B2 and C), minerals, essential oils, among other compounds are referred by Cunha et al. (2013) (116).

Catechins, especially epigallocatechin gallate, concentrate the greatest interests and investigations in the species (114), since their intake is easily absorbable, being attributed to such constituents the main pharmacological activities as: antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antidiabetic, antibacterial, antiviral, thermogenic and in particular anti-obesity (108, 117-119).

Some mechanisms of action on weight loss have been described for *Camellia sinensis*, including pancreatic lipase inhibition (120, 121), decreased appetite (122), negative interference with adipogenesis (123), increased thermogenesis (124) and lipid metabolism.

Given the representativeness of the practice of physical activities for weight loss, a study compared the intake of green tea with physical exercises, demonstrating that fat oxidation during a race was higher in rats supplemented with green tea extract than in the group without supplementation (125).

Lu et al. (2012) (123) in experiments conducted with animals in resting conditions, demonstrated that the species can act in the reduction of body mass, noting lower gain of body mass in animals supplemented with green tea extract and maintained on a hyperlipidic

diet when compared to the control group without supplementation. A similar study (126) demonstrated that green tea supplementation associated with normolipid diet does not promote a significant reduction in body mass, leading to the assumption that diet may influence the effects of *Camellia sinensis* on this activity.

A clinical study evaluating green tea and weight loss, conducted with 03 groups in different treatment (green tea extract, isolated caffeine or placebo/03 times daily) with monitoring of energy expenditure and respiratory tract fat oxidation by 24 hours, demonstrated higher lipid oxidation and a 4% increase in energy expenditure in the green tea group when compared to the caffeine and placebo groups (127). Berube-Parent et al. (2005) (128) demonstrates, however, that although supplementation caused an increase of approximately 8% in energy expenditure, no higher fat oxidation was observed with the use of green tea. A 12-week double-blind trial indicated a significant reduction in body weight, BMI (body mass index), waist circumference, fat mass, and subcutaneous fat area in participants ingesting green tea containing 690 mg catechins when compared to a control group in which the tea had only 22 mg catechins (129). Similar results were also observed with green tea supplementation in adults (129, 130-133) and adolescents (134).

Clinical studies show that the use of green tea associated with exercise in the short and medium-term (1 to 28 days) causes lipolysis increase (114, 135, 136), however, no increase in fat oxidation was observed (136-138).

It is worth emphasizing that although with benefits in weight loss, consumption of green tea, especially in excess, can cause liver dysfunction, gastrointestinal problems, insomnia, hyperactivity, hypertension and increased heartbeat (139-141). Hepatotoxicity related to green tea intake has been described in the literature (142-143).

In a study (144) evaluating the action of green tea extract in rat hepatocyte cultures, found low toxicity *in vitro* and Rocha et al. (2017) (93) demonstrated that green tea induces toxicity in meristem cells of *Allium cepa* L. Despite evidence of toxicity, several studies claim that *Camellia sinensis* leaf infusion is harmless from the point of view of toxicity, but plant extract products have shown a high hepatotoxic effect (145-151).

Catechins, related to the beneficial effects of green tea are also pointed as the toxicity promoters of the species, especially epigallocatechin gallate that can present variable concentrations in the final product, according to the processing method to obtain it (149, 150).

Gamboa-Gomes et al. (2015) (96) report that *Camellia sinensis* is among the plants with

the largest number of chemical and biological studies. Although they show benefits in the consumption of green tea, differences in the results should stimulate the continuity of studies with the species, aiming to prove the therapeutic efficacy and safety in use, especially with standardization of the extraction process and dosage.

***Hibiscus sabdariffa* L.**

The species belongs to the family Malvaceae, originating from Africa and Asia (152) being cultivated in drier climates in the tropical and subtropical regions of both hemispheres. In Brazil, it arrived through the African slave trade (153), being popularly known as hibiscus, poppy, flower of Jamaica, sorrel, sour okra, vinegar, among others (154, 155).

The hibiscus has as a striking feature the red coloration of the calyx and epicalice of its flowers, with elongated petals, reaching up to 2.4 m height (156). It is one of the most cultivated flowers in the world (157), mainly because it is widely used in the preparation of teas and other drinks (158).

The composition of hibiscus can be highlighted the presence of polyphenolic acids, flavonoids, arachidic acid, citric acid, stearic acid, malic acid, as well as pectins, phytosterols, anthocyanins and vitamins E and C (159, 160).

The chemical composition, low cost and easy handling of the species, stimulate its exploration and use for therapeutic purposes, including different proven biological actions, such as: anti-inflammatory and anti-cariogenic (161), immunomodulatory (162), hepatoprotective and antibacterial (163), hypocholesterolemic and antihypertensive (164), cardioprotective (165), diuretic (166), besides improve tissue resistance to insulin (167).

Being a species rich in antioxidants, especially given high concentrations of flavonoids, it has a cardioprotective and vasodilating effect, increasing HDL, decreasing LDL, triglycerides and blood pressure, with widespread popular use for obesity treatment (168).

Alarcon-Aguilar et al. (2007) (169) demonstrated that administration *Hibiscus sabdariffa* aqueous extract of chalice (120 mg/kg/day) in obese rats for 60 days decreases body weight and attenuates the induced hepatic steatosis by monosodium glutamate. Gamboa-Gómez et al. (2014) (170) reported that flower infusions (1% p/ m) of *Hibiscus sabdariffa* administered for 16 weeks in obese rats resulted in reduced body weight and adipose tissue.

In clinical trials (171) with obese individuals between 18 and 65 years, report anti-obesity effect after consumption for 12 weeks of hibiscus extract, with reduced body weight,

BMI, body fat and waist-hip ratio. Another experiment with obese adults showed that the administration of aqueous infusion prepared with *Hibiscus sabdariffa* chalice significantly reduces body mass index, without changing their appetite or satiety, leading to the association of this result with a possible thermogenic effect of the species (172).

Uyeda (2015) (168) states that one of the possible mechanisms of action of hibiscus in weight loss may be related to the reduction of adipogenesis, that is, preventing pre-adipocyte cells from being converted into mature adipocytes, and then fat deposition, especially in the abdominal region.

Following the recommended weight loss protocols, it is believed that hibiscus tea is effective in reducing weight, especially when associated with a balanced diet and frequent exercise, favoring the speed of energy metabolism (173).

In the composition *Hibiscus sabdariffa*, in addition to the numerous antioxidant substances, is present the xanthine, a purine base that can lead to irritation of the gastric mucosa, causing abdominal pain and cramps (174). These symptoms are reported by 24% of hibiscus patients in a study (175).

Toxicity study (93) demonstrated that hibiscus tea causes inhibition of root growth of *Allium cepa* L. The toxicological potential of the *Hibiscus sabdariffa* calyxes was also evidenced in mouse trials with a high dose (2.3 g/kg), causing liver problems and in the male reproductive system of these animals, reducing their fertility (176).

Studies by Guimarães et al. (2013) (177) and Rubira et al. (2016) (178) demonstrate the effects of hibiscus tea on the female reproductive system, promoting relaxation of the uterine muscles, causing spontaneous abortions and interfering with the hormones balance such as estrogen and progesterone, reinforcing the attention on its consumption by women, especially pregnant or in the lactation period.

Thus, despite the potential *Hibiscus sabdariffa* to contribute to the weight loss process, the number of studies that prove its weight loss action and ensure its safe use is still scarce, emphasizing the need to develop validation studies with the species.

***Baccharis trimera* (Less.) DC**

It represents one of the most important species among the 500 genus *Baccharis*, which belongs to the Asteraceae family; having as popular names: carqueja, bacanta, baccarida, cacalia, bitter cacalia and broom (179). The species is native to Latin America, from southern

Mexico to Argentina, widespread throughout Brazil especially in the south of the country (180).

The inflorescences are of the chapter type, arranged laterally in the branches, whitish in color (181). The chemical composition of carqueja is considered “regioselective”, that is, it varies according to the part of the plant. In general, the most frequently found compounds in the species are the flavonoids: quercetin, isoquercetin, quercitrin, epicatechin, catechin, Kaempferol, apigenin, luteolin and rutin (182, 183) and terpenoids, as monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes and triterpenes (180, 184, 185).

Several popular therapeutic uses are reported (181, 186) and proven for *Baccharis trimera*, among them: hypoglycemic (187, 188), hepatoprotective (189), digestive, anti-ulcer, antacid and analgesic (190), anti-inflammatory (191), antimicrobial (192) and antioxidant (193).

Popularly, carqueja leaf infusion is widely used for weight loss (17, 194), with action associated with flavonoids, mainly rutin and quercetin, which besides weight loss, are related to the reduction of serum cholesterol levels and oxidative stress (17, 195).

Experiments performed by Souza et al. (2011) (196) revealed that methanolic extract from carqueja stems has a high inhibitory action on pancreatic lipase *in vitro*. Souza et al. (2012) (197) confirmed this action in an *in vivo* test, suggesting the inhibition of pancreatic lipase as a mechanism related to weight reduction, as it promotes lower absorption of triglycerides.

Recently, an *in-silico* study showed that among the phenolic compounds present in *Baccharis trimera*, epicatechin appears to be the substance with the highest inhibitory power for pancreatic lipase, with a drug-score index of 0.87, which indicates that the molecule contains predominantly pharmacophoric groups frequently found in drugs, being approximately eight times greater than orlistat (0.11), the only anti-obesity drug that has been shown to inhibit pancreatic lipase (183).

Montera and Pimentel (2017) (198) verified that a 59-year-old female patient with a diagnosis of pre-established metabolic syndrome using carqueja tincture, combined with a healthier diet and exercise, showed a reduction in both weight and levels of insulin and inflammation markers (199). *Baccharis trimera* may contribute to the treatment of metabolic syndrome by its hypoglycemic effect (187), hepatoprotectants (200), antioxidant and anti-inflammatory (201, 202) and hypotensive (203).

The study by Souza et al. (2012) (197) to evaluate possible toxic actions in the liver by

methanolic carqueja extract, evidenced by histological analysis, mild vacuolization in hepatocyte cytoplasm only in animals that received 50 times higher dose than recommended for humans for weight loss (500 to 1000 mg/day), suggesting the onset of hepatic steatosis or increased liver glycogen accumulation if carqueja is consumed excessively.

A previous study demonstrates that the species has low oral toxicity and moderate intraperitoneal toxicity proven by the administration of carqueja extract in rats, causing abortifacient effect and showing to be contraindicated during gestation and lactation (204).

It is noteworthy that extracts of *Baccharis trimera* offer risks of agonist interaction, both with antihypertensive drugs (205), as well as with protein synthesis inhibitors (tetracycline, chloramphenicol) (206).

Despite proving to be a potentially effective and safe species, further studies are still lacking to standardize its extractives and evaluate the forms of preparation of *Baccharis trimera*, especially directed to those most commonly used by the population; in addition to determining doses that do not offer risks to patients, mainly due to their interactive features.

4. Conclusion

The profile of plant users for medicinal purposes in this study reflects a break in isolation between the traditional and the modern; with a predominance of users characterized by a younger urban population and a higher level of education, contrary to most ethnopharmacological studies.

The change in profile may be justified by the therapeutic use investigated in the sample, because weight loss has become a common desire, aimed not only by obese individuals and in search of a better quality of life, but aiming to meet the current beauty standard, with body aesthetics being a determining factor for the exploration of the most diverse resources available, whether they have scientific evidence or not.

In this sense, ethnopharmacology becomes essential, not only because it is known as one of the best tools in the selection of plant species to be the target of therapeutic efficacy and safety studies, contributing to the Research & Development of herbal medicines, but also by contributing to the characterization. of the popular therapeutic use of plants with evidence of inadequate conditions, alerting to the imminent need for effective Pharmacovigilance actions in Phytotherapy.

References

1. World Health Organization (WHO). 2016. No Title. Obesity and overweight, Anais 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Access in: February 2018.
2. Dias PC, Henriques P, Anjos LA, Burlandy L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017; 33: 1-12.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018*. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 131p.
4. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100: 342-362.
5. Associação brasileira para estudo da obesidade e síndrome metabólica (ABESO). *Diretrizes brasileiras de obesidade*. 4. ed., São Paulo: Abeso, 2016. 188p.
6. Brasil. Ministério da Saúde. 2006a. *Cadernos de Atenção Básica: obesidade (n.12)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 110p.
7. Carlucci EMS, Gouvêa JAG, Oliveira, AOP, Silva JD, Cassiano ACM, Bennemann RM. Obesidade e sedentarismo: fatores de risco para doença cardiovascular. *Comunicação em Ciências da Saúde*. 2013; 24: 375-384.
8. Brasil. Agência Nacional de Saúde Complementar. 2017a. *Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira*. Rio de Janeiro: ANS, 2017. 47p.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018a. *Inibidores de Apetite. Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda*. <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550> Access in: 26 March 2019.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Avaliação de eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite*. Brasília: Anvisa, 2011. 86p.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018b. *Anorexígenos. Medicamentos liberados por lei trazem risco à saúde*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-lei-que-libera-anorexigenos-e-inconstitucional/219201?inheritRedirect=false> Access in: 26 March 2019.
12. Mendes FP, Garin NC, Timm EZ, Ribeiro JL. Aplicação da metodologia coaching para o tratamento da obesidade: uma visão multidisciplinar. *Ciência em Movimento: Biociências e*

- Saúde. 2017; 19: 1-69.
13. Verrengia EC, Kinoshita SAT, Amadei JL. Medicamentos fitoterápicos no tratamento da obesidade. *Uniciências*. 2013; 17: 53-58.
 14. Nascimento Júnior BJ, Tínel, LO, Silva ES, Rodrigues LA, Freitas TON, Nunes XP, Amorim ELC. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2016; 18: 57-66.
 15. Ferreira ET, Santos ES, Monteiro JS, Gomes MSM, Menezes RAO, Souza M C. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. *Brazilian Journal of Health*. 2019; Review 2: 1511-1523.
 16. Neiva VA, Ribeiro MNS, Nascimento FRF, Cartagenes MSS, Coutinho-Moraes DF, Amaral FMM. Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-*Giardia* activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2014; 24: 215-224.
 17. Cercato LM, White PAS, Nampo FK, Santos MRV, Camargo EA. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *Journal of Ethnopharmacology*. 2015; 176: 286-296.
 18. Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update. *Journal of Diabetes e Metabolic Disorders*. 2013; 12: 1-10.
 19. Gonçalves R. Aliados do emagrecimento. *Plantas Mediciniais e fitoterápicos*. *Revista do Farmacêutico*. 2011; 105: 1-2.
 20. Radaellim Pedroso RC, Medeiros LF., *Farmacoterapia da obesidade: benefícios e riscos*. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*. 2016; 4: 101-115.
 21. Albuquerque UP, Lucena RFP, Cunha LVFC. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. Recife: NUPEEA; 2010: 558.
 22. Albuquerque UP, Medeiros PM, Ramos MA, Ferreira Júnior WS, Nascimento ALB, Avilez WMT, Melo JG. Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants? *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2014; 24: 110-115.
 23. Contatore OA, Barros NF, Durval MR, Barrio PCCC, Coutinho BDC, Santos JA, Nascimento JL, Oliveira SL, Peres SMP. Uso, cuidado e política das práticas integrativas e complementares na Atenção Primária à Saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2015; 20: 3263-3273.
 24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2010. Censo Demográfico 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/>. Access in: 24 January 2019.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel 2017 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2018c. 140p.
26. Vieira DRP, Amaral FMM, Maciel MCG, Nascimento FRF, Libério SA, Rodrigues VP. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014; 155: 1441-1449.
27. Godinho JWLS, 2017. Estudo de validação de *Attalea speciosa* Mart. ex. Spreng.: aspectos da etnofarmacologia e química. 2017. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
28. Ferreira TTD. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 2018. 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
29. Peixoto AL, Maia LC. Manual de Procedimentos para Herbários. INCT-Herbário virtual para a Flora e os Fungos. Recife: Editora Universitária UFPE; 2013: 1- 93.
30. Von Hertwig IF. Plantas aromáticas e medicinais: plantio, colheita, secagem e comercialização. 2nd ed. São Paulo: Ícone; 1991: 1- 414.
31. Costa AF. Farmacognosia. 4rd ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1994: 1023.
32. Dutra VC. Dossiê Técnico: identificação de plantas medicinais. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC. Rio de Janeiro: Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas; 2011: 42.
33. Tardio J, Pardo Santayana M. Cultural importance indices: a comparative analysis based on the useful wild plants of Southern Cantabria (Northern Spain). *Economic Botany*. 2008; 62: 24-39.
34. Byg A, Balslev H. Diversity and use of palms in Zahamena, eastern Madagascar. *Biodiversity and Conservation*. 2001; 10: 951-970.
35. Benarba B. Use of medicinal plants by breast cancer patients in Algeria. *EXCLI Journal*. 2015; 14: 1164-1166.
36. Nyeko R, Tumwesigye NM, Halage AA. Prevalence and factors associated with use of herbal medicines during pregnancy among women attending postnatal clinics in Gulu district, Northern Uganda. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016; 16: 1-12.
37. Wintolaa AO, Otangb WM, Afolayanaa AJ. The prevalence and perceived efficacy of medicinal plants used for stomach ailments in the Amathole District Municipality, Eastern Cape, South Africa. *South African Journal of Botany*. 2017; 108: 144-148.
38. Ramos ES, Damascena RS. Avaliação do Uso de Plantas Medicinais na Academia da Saúde do Município de Rio de Contas/BA. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*. 2018; 12: 75-84.

39. Virgínio TB, Castro KS, Lima ALA, Rocha JV, Bonfim IM, Campos AC. Utilização de plantas medicinais por pacientes hipertensos e diabéticos: estudo transversal no nordeste brasileiro. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. 2018; 31: 1-10.
40. Messias MCTB, Menegatto MF, Prado ACC, Santos BR, Guimarães MFM. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2015; 17: 76-104.
41. Nunes MGS, Bernardino AO, Martins RD. Uso de plantas medicinais por pessoas com hipertensão. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*. 2015; 16: 775-781.
42. Oliveira VB, Mezzomo TR, Moraes EF. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de unidades básicas de saúde na região de Colombo, PR. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2018; 22: 57-64.
43. Pio IDSL, Lavor AL, Damasceno CMD, Menezes PMN, Silva FS, Maia GLA. Traditional knowledge and uses of medicinal plants by the inhabitants of the islands of the São Francisco river, Brazil and preliminary analysis of *Rhaphiodon echinus* (Lamiaceae). *Brazilian Journal of Biology*. 2019; 79: 87-99.
44. Souza CMP, Brandão DO, Silva MSP, Palmeira AC, Simões MOS, Medeiros AC. Utilização de plantas medicinais com atividade antimicrobiana por usuários do serviço público de saúde em Campina Grande - Paraíba. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2013; 15: 188-193.
45. Costa-Júnior FM, Couto MT, Maia ACB. Gênero e cuidados em saúde: concepções de profissionais que atuam no contexto ambulatorial e hospitalar. *Sexualidad, Salud y Sociedad*. 2016; 23: 97-117.
46. Goldenberg M. Dominação masculina e saúde: usos do corpo em jovens das camadas médias urbanas. *Revista Ciência e Saúde Coletiva*. 2005; 10: 91-96.
47. Fonseca, M. Um corpo é um corpo: discursos e narrativas do movimento *Body Positive*. 2018. 63 f. Monografia (Graduação em Psicologia) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.
48. Agra MF, Silva KN, Basílio IJLD, França PF, Barbosa Filho JM. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira Farmacognosia*. 2008; 18: 472-508.
49. Spagnuolo RS, Baldo RCS. Plantas medicinais e seu uso caseiro: o conhecimento popular. *UNOPAR Científica*. 2009; 11: 31-34.
50. Balbinot S, Velasquez PG, Düsman E. Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro - Paraná. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2013; 5: 632-638.

51. Silva LE, Quadros DA, Maria Neto AJ. Estudo etnobotânico e etnofarmacológico de plantas medicinais utilizadas na região de Matinhos - PR. *Ciência e Natura*. 2015; 37: 266-276.
52. Ramos AS, Melo JC, Lopes KCL, Guimarães RR. Conhecimento e uso de plantas medicinais no tratamento de doenças pelos moradores atendidos na unidade básica de saúde da Ilha de Santana/AP. *Revista Madre Ciência Saúde*. 2016; 1: 13-27.
53. Szerwieski LLD, Cortez DAG, Bennemann RM, Silva ES, Cortez LER. Uso de plantas medicinais por idosos da atenção primária. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2017; 19: 1-11.
54. Melo AFM, Silva JRG, Amorim MES, Cordeiro BA, Cordeiro RP. Comunidade e uso racional de plantas medicinais. *Revista de Extensão da UNIVASF*. 2017; 5: 80-88.
55. Gabriel Neto LA, Gomes FT. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pela população do município de Oliveira Fortes - MG. *Perspectivas Online: Biológicas e Saúde*. 2018; 8: 1-17.
56. Sharf S. What Is A 'Millennial' Anyway? Meet the Man Who Coined the Phrase. *Forbes*, Jersey City: 24 ago. 2015. Disponível em: <https://www.forbes.com/sites/samanthasharf/2015/08/24/what-is-a-millennial-anyway-meet-the-man-who-coined-the-phrase/#c127d0f4a053>. Access in: 25 January 2019.
57. Tovazi, A. Cresce demanda de millennials por produtos saudáveis. *Blue Macaw*, São Paulo: 26 abr. 2017. Disponível em: <https://www.bluemacawflora.com.br/mercado/produtos-saudaveis/>. Access in: 15 January 2019.
58. Braver. O mercado de plantas medicinais em expansão global. *Braver*, São Paulo: 24 nov. 2018. Disponível em: <https://braver.com.br/blog/o-mercado-de-plantas-medicinais-em-expansao-global/>. Access in: 15 December 2018.
59. Nobre JCA, Oliveira IRS, Mendes TB, Corrêa AS, Leite VF. Corpo e saúde: uma controvertida produção coletiva. *CADERNOS UniFOA*. 2016; 11: 59-73.
60. Silveira EA, Vieira LL, Souza JD. Elevada prevalência de obesidade abdominal em idosos e associação com diabetes, hipertensão e doenças respiratórias. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2018; 23: 903-912.
61. Lima AR, Magalhães AS, Santos ARM. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas na cidade de Vilhena, Rondônia. *Revista Pesquisa e Criação*. 2011; 10: 165-179.
62. Almeida FM, Alves MTSSB, Amaral FMM. Uso de plantas com finalidade medicinal por pessoas vivendo com HIV/AIDS em terapia antirretroviral, Maranhão. *Brasil. Saúde Soc*. 2012; 21: 424-434.
63. Lima DF, Pereira DL, Franciscon FF, Reis C, Lima VS, Cavalcanti, PP. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*. 2014; 15: 383-390.

64. Alonso-Castro AJ, Ruiz-Padilla AJ, Ramírez-Morales MA, Alcocer-García SG, Ruiz-Noa Y, Ibarra-Reynoso LDR, Solorio-Alvarado CG, Zapata-Morales JR, Mendoza-Macías CL, Deveze-Álvarez MA, Alba-Betancourt C. Self-treatment with herbal products for weight-loss among overweight and obese subjects from central Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019; 234: 21-26.
65. Conceição AKC, Lira AGS, Moreira OJM, Sousa LMM, Pereira HJM, Abreu VHR, Vieira, TA. Plantas medicinais: um saber tradicional como alternativa no processo de cura. *Agroecossistemas*. 2018; 10: 238-254.
66. Bruning MCR, Mosegui GBG, Viana CMM. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. *Ciência e Saúde coletiva*, 2012; 17 (10): 2.675-2.685.
67. Guerra AMNM, Silva PS, Sá HTSS, Santos DS, Medeiros AC, Coelho DC. Uso de Plantas com Fins Medicinais no Município de Barra – BA. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*. 2016; 11 (2): 08-15.
68. Borges RAM, Oliveira VB. Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão. *Revista UNIANDRADE*. 2015; 16: 101-108.
69. Correia BC, Trindade JK, Almeida AB. Fatores correlacionados à automedicação entre os jovens e adultos - uma revisão integrativa da literatura. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*. 2019; 2: 57-61.
70. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2016. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2015. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2015/default.shtm>. Access in: 24 January. 2019.
71. Araújo CRF, Silva AB, Tavares EC, Costa EP, Maris SR. Perfil e prevalência de uso de plantas medicinais em uma unidade básica de saúde da família em Campina Grande, Paraíba, Brasil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2014; 35: 233-238.
72. Colet CR, Carvalheiro CAN, Molin GTD, Cavinatto AW, Schiavo M, Schwambach KH, Oliveira KR. Uso de plantas medicinais por usuários do serviço público de saúde do município de Ijuí/RS. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2015; 10: 1- 13.
73. Ribeiro MG. Desigualdades de renda: a escolaridade em questão. *Educação e Sociedade*. 2017; 38: 169-188.
74. Costa R, Souza R. Quase 2,6 milhões de brasileiros perderam planos de saúde em 2 anos. Estado de Minas, Belo Horizonte: 06 fev. 2017. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/economia/2017/02/06/internas_economia,845141/quase-2-6-milhoes-perderam-planos-de-saude-em-2-anos.shtml. Access in: 20 January 2019.

75. Mera JCE, Rosas LV, Lima RA, Pantoja TMA. Conhecimento, percepção e ensino sobre plantas medicinais em duas escolas públicas no município de Benjamin Constant - AM. *Experiências em Ensino de Ciências*. 2018; 13: 62-79.
76. Esperidião M, Avila RNP, Castro MB. A contribuição estratégica do marketing em análises de controle da qualidade em chá misto composto por extratos vegetais fitoterápicos. *Múltiplo Saber*. 2012; 17: 1-10.
77. Veiga Junior VF. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008; 18: 308-313.
78. Ceolin T, Heck RM, Barbieri RL, Schwartz E, Muniz RM, Pillon CN. Plantas medicinais: transmissão do conhecimento nas famílias de agricultores de base ecológica no Sul do RS. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2011; 45: 47-54.
79. Ferrão BH, Oliveira HB, Molinari RF, Teixeira MB, Fontes GG, Amaro MOF, Rosa MB, Carvalho CA. Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. *Ciência e Natura*. 2014; 36: 321-333.
80. Pereira Neto A, Barbosa L, Muci S. Internet, geração Y e saúde: um estudo nas comunidades de Manguinhos (RJ). *Comunicação e Informação*. 2016; 19: 20-36.
81. Freitas Junior LM. A obesidade e o advento da etnofarmacologia como base para o tratamento. 2017. 122f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.
82. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 1rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2017: 486.
83. Zeni ALB, Parisotto AV, Mattos G, Helena ETS. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2017; 22: 2703-2712.
84. Soares Neto JAR, Galduróz JCF, Rodrigues E. The trade network of psychoactive drugs in the city of Diadema and its interest for public health, São Paulo, Brazil. *Saúde e Sociedade*. 2010; 19: 310-319.
85. Leal-Costa MV, Teodoro FS, Barbieri C, Santos LFU, Sousa AL. Avaliação da qualidade das plantas medicinais comercializadas no Mercado Municipal de Campos dos Goytacazes-RJ. *Revista Fitos*. 2018; 12: 127-134.
86. Verdi S, Younes S, Bertol CD. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2013; 15: 494-502.
87. Borges and Cerqueira, 2012.

88. Verdum MCS, Silva CB. O estudo de plantas medicinais e a correta identificação botânica. *Visão Acadêmica*. 2010; 11: 7-13.
89. Bochner R, Fizon JT, Assis MA, Avelar KES. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2012; 14: 537-547.
90. Brasil. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília: DOU, 2014.
91. Reis CR, Pereira AFN, Cansação IF. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas por moradores do entorno do Parque Nacional Serra da Capivara – PI. *Revista de Biologia e Farmácia e Manejo Agrícola*. 2017; 13: 7-21.
92. Silva LRR, Abreu MC, Ferreira PMP, Pacheco ACL, Calou IBF, Cerqueira GS. Plantas tóxicas: conhecimento de populares para prevenção de acidentes. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*. 2014; 7: 17-36.
93. Rocha LSS, Cabral LIA, Pio PBS, Oliveira RMC, Coutinho LC, Almeida DMPF. Análise da toxicidade de infusões de chás de emagrecimento através do teste *Allium cepa*. *Revista Biotecnologia e Ciência*. 2017; 6: 55-62.
94. Brasil. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. 2017b. Resolução RE nº 322, de 6 de fevereiro de 2017. Proíbe em todo o território nacional, a fabricação, comercialização, distribuição e importação de NOZ DA ÍNDIA (*Aleurites moluccanus*) e do CHAPÉU DE NAPOLEÃO (*Thevetia peruviana*) como insumos em medicamentos e alimentos, em quaisquer formas de apresentação. Brasília: DOU, 2017.
95. Gomes JS, 2016. O uso irracional de medicamentos fitoterápicos no emagrecimento: uma revisão de literatura. 2016. 25 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes.
96. Gamboa-Gómez CI, Rocha-Guzmán NE, Gallegos- Infante JA, Moreno-Jiménez MR, Vázquez-Cabral BD, González-Laredo RF. Plants with potential use on obesity and its complications. *EXCLI Journal*. 2015; 14: 809-831.
97. Weisheimer N, Costa Filho PF, Neves RPC, Sousa RM, Pinto DS, Lemos VM. Fitoterapia como alternativa terapêutica no combate à obesidade. *Revista de Ciências Saúde Nova Esperança*. 2015; 13: 103-111.
98. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008; 18: 618-626.
99. Mazzari ALD, Prieto JM. Pharmacovigilance in Brazil: the monitoring of herb-drug interactions using pharmacokinetic data. *Infarma*. 2014; 26: 193-198.

100. World Health Organization (WHO). 2003. Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants. WHO: Geneva, 2003: 78.
101. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O novo conceito da farmacovigilância. 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>. Access in: 15 January 2019.
102. Nicoletti MA, Ito RK, Fukushima AR, Leandro AC. Pharmacovigilance of herbal drugs and their derivatives: the beginning of necessary action for patient safety in the context of rational use of drugs. *Revista Visa em Debate*. 2015.
103. Leal LR, Tellis CJM. Pharmacovigilance in medical plants and phytotherapies in Brazil: a brief review. *Revista Fitos*. 2015; 9: 253-303.
104. Saito T, Miyata G. The nutraceutical benefits. Part I: green tea. *Nutrition*. 2000; 16: 315-317.
105. Suzuki T, Pervin M, Goto S, Isemura M, Nakamura Y. Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules*. 2016; 21: 1-13.
106. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Science*. 2007; 81: 519-533.
107. Duarte JLG, Pretto ADB, Nörnberg FR, Conter LF. A relação entre o consumo de chá verde e a obesidade: revisão. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2014; 8: 31-39.
108. Pereira LLS, Souza SP, Silva MC, Carvalho GA, Santos CD, Corrêa AD, Abreu CMP. Atividade das glicosidases na presença de chá verde e de chá preto. *Revista Brasileira de Plantas Medicináveis*. 2010; 12: 516-518.
109. Mackenzie T, Leary L, Brooks WB. The effect of an extract of green and black tea on glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: double-blind randomized study. *Metabolism*. 2007; 56: 1340-1344.
110. Silva SRS, Oliveira TT, Nagem TJ. Uso do chá preto (*Camellia sinensis*) no controle do diabetes mellitus. *Revista de Ciência Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2010; 31: 133-142.
111. Gonçalves MC. 2016. Farmacovigilância em Fitoterapia: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão. 2016. 115f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
112. Harbowy ME, Balentine DA. Tea chemistry. *Critical Reviews in Plant Sciences*. 1997; 16: 415-480.

113. Lima J, Mazzafera P, Moraes W, Silva R. Chá: aspectos relacionados à qualidade e perspectivas. *Ciência Rural*. 2009; 39: 1270-1278.
114. Hodgson AB, Randell RK, Jeukenfrup AE. The effect of green tea extract on fat oxidation at rest and during exercise: evidence of efficacy and proposed mechanisms. *Advances in Nutrition*. 2013; 4: 129-140.
115. Shivashankara AR, Rao S, George T, Abraham S, Colin MD, Palatty PL, Baliga MS. Tea (*Camellia sinensis* L. Kuntze) as hepatoprotective agent: a revisit. *Herbs and Plants for Treating Liver Disease*. 2019; 15: 183- 191.
116. Cunha CA, Lira FS , Rosa Neto JC, Pimentel GD, Souza GIH, Silva CMG, Souza CT, Ribeiro EB, Sawaya ACHF, Nascimento CMO, Rodrigues B, Carvalho PO, Oyama LM. Green tea extract supplementation induces the lipolytic pathway, attenuates obesity, and reduces low-grade inflammation in mice fed a high-fat diet. *Mediators of Inflammation*. 2013: 1-8.
117. Freitas HCP, Navarro F. O chá verde induz o emagrecimento e auxilia no tratamento da obesidade e suas comorbidades. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2007; 116-23.
118. Miyoshi N, Pervin M, Suzuki T, Unno K, Isemura M, Nakamura Y. Green tea catechins for well-being and therapy: prospects and opportunities. *Bot. Targets Ther*. 2015; 5: 85-96.
119. Yang CS, Zhang J, Zhang L, Huang J, Wang Y. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2016; 60:160-174.
120. Grove KA, Sae-Tan S, Kennett MJ, Lambert JD. (-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits pancreatic lipase and reduces body weight gain in high fat-fed obese mice. *Obesity*. 2012; 20: 2311–2313.
121. Yuda N, Tanaka M, Suzuki M, Asano Y, Ochi H, Iwatsuki K. Polyphenols extracted from black tea (*Camellia sinensis*) residue by hot-compressed water and their inhibitory effect on pancreatic lipase in vitro. *Journal of Food Science*. 2012; 77: 254-261.
122. Moon HS, Chung CS, Lee HG, Kim TG, Choi YJ, Cho CS. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells. *Obesity*. 2007; 15: 2571- 2582.
123. Lu C, Zhu W, Shen CL, Gao W. Green tea polyphenols reduce body weight in rats by modulating obesity-related genes. *PLoS ONE*. 2012; 7: (e38332).
124. Hursel R, Viechtbauer W, Dulloo AG, Tremblay A, Tappy L, Rumpler W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2011; 12: 573-581.

125. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A, Tokimitsu I. Reduction of diet-induced obesity by a combination of tea-catechin intake and regular swimming. *International Journal of Obesity*. 2006; 30: 561-568.
126. Moreno MF, Laquila R, Okuda MH, Lira FS, Souza GIMH, Souza CT, Telles MM, Ribeiro EB, Nascimento CMO, Oyama LM. Metabolic profile response to administration of epigallocatechin-3-gallate in high-fat-fed mice. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2014; 6: 1-7.
127. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*: 1999; 70: 1040-1045.
128. Berube-Parent S, Pelletier C, Dore J, Tremblay. A. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *British Journal of Nutrition*. 2005; 94: 432-436.
129. Nagao T, Komine Y, Soga S, Meguro S, Hase T, Tanaka Y, Okimitsu I. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 81: 122-129.
130. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat 160. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15(6): 1473-83.
131. Kajimoto O, Kajimoto Y, Yabune M, Nakamura T, Kotani K, Suzuki Y, Nozawa A, Nagata K, Unno T, Sagesaka YM, Kakuda T, Yoshikawa T. Tea catechins with a galloyl moiety reduce body weight and fat. *Journal of Health Science*. 2005; 51: 161-171.
132. Auvichayapat P, Prapochanung M, Tunkamnerdthai O, Sripanidkulchai B, Auvichayapat N, Thinkhamrop B, Kunhasura S, Wongpratoom S, Sinawat S, Hongprapas P. Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: a randomized, controlled trial. *Physiology Behavior*. 2008; 93: 486-491.
133. Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine*. 2012; 20: 100-106.
134. Matsuyama T, Tanaka Y, Kamimaki I, Nagao T, Tokimitsu I. Catechin safely improved higher levels of fatness, blood pressure, and cholesterol in children. *Obesity*. 2008; 16: 1338- 1348.
135. Martin BJ, Tan RB, Gillen JB, Percival ME, Gibala MJ. No effect of short-term green tea extract supplementation on metabolism at rest or during exercise in the fed-state. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2014; 24: 656-664.
136. Randell RK, Hodgson AB, Lotito SB, Jacobs DM, Rowson M, Mela DJ, Jeukendrup AE. Variable duration of decaffeinated green tea extract ingestion on exercise metabolism.

- Medicine and Science in Sports and Exercise. 2014; 46: 1185-1193.
137. Randell RK, Hodgson AB, Lotito SB, Jacobs DM. No effect of 1- or 7-days green tea extract ingestion on fat oxidation during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2013; 45: 883-891.
 138. Eichenberger P, Mettler S, Arnold M, Colombani PC. No effects of three-week consumption of a green tea extract on time trial performance in endurance trained men. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2010; 80: 54-64.
 139. Bartels CL, Miller SJ. Dietary supplements marketed for weight loss. *Nutrition in Clinical Practice*. 2003; 18: 156-169.
 140. Saigg NL, Silva MC. Efeitos da utilização do chá verde na saúde humana. *Universitas: Ciências da Saúde*. 2009; 7: 69-89.
 141. Uemoto MY, Coimbra CCBE. A utilização da *Camellia sinensis* na prevenção e tratamento da obesidade. *Revista Uningá*. 2013; 16: 19-26.
 142. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *Journal of Hepatology*. 2007; 47: 295-297.
 143. Souza AFM. Hepatotoxicidade por Chás. *Revista GED*. 2011; 30: 1-2.
 144. Schimitz W, Saito AY, Estevão D, Saridakis HO. O chá verde e suas ações como quimioprotetor. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2005; 26: 119-130.
 145. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, Hudziak H, Bigard M, Bronowicki J. Hepatotoxicité de la phytothérapie: données, cliniques, biologiques, histologique set mécanismes en cause pourque lques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004 ; 28 : 540-550.
 146. Molinari M, Watt KDS, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang WY, Nashan B, Peltekian K. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transplant*. 2006; 12: 1892-1895
 147. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 65: 331-341.
 148. Beltran CB, Silva NA, Grignoli LCE, Simionato MIV, Grignoli CBE. Os benefícios do chá verde no metabolismo da gordura corporal. *Revista Científica da FHO*. 2014; 2: 41-49.
 149. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxic in traditional and modern medicine: actual key issues and newen couraging steps. *Frontiers in Pharmacology*. 2015; 6: 72.100.
 150. Ferreira BS, Neiva J, Nunes G, Barata J. Hepatite tóxica induzida por produtos

- fitoterapêuticos: natural não é sinónimo de seguro. *Gazeta Médica*. 2016; 3: 128-131.
151. Sharangi AB. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) – a review. *Food Research International*. 2009; 42: 529-535.
152. Linares IB, Arroyo SF, Roman DA, Suárez PAP, Díaz RDV, Gonzáles IA, Gutiérrez AF, Leyva JFG, Carretero AS. Characterization of phenolic compounds, anthocyanidin, antioxidant and antimicrobial activity of 25 varieties of Mexican Roselle (*Hibiscus sabdariffa*). *Industrial Crops and Products*. 2015; 69: 385-394.
153. Anjos JC, Gonçalves MPM, Silva VN, Tirapeli KG, Pereira AAF, Nakamune ACMS. Estudo *in vitro* da atividade antioxidante de *Hibiscus sabdariffa* L. *Revista Saúde UniToledo*. 2017; 1: 20-30.
154. Vizzoto M, Pereira MC. 2008. Hibisco: do uso ornamental ao medicinal. Disponível em: http://www.infobibos.com/Artigos/2008_4/hibisco/index.htm. Access in: 26 December 2018.
155. Frank T, Netzel G, Kammerer DR, Carle R, Kler A, Kriesl E, Bitsch I, Bitsch R, Netzel M. Consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. aqueous extract and its impact on systemic antioxidant potential in healthy subjects. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2012;92: 2207-2218.
156. Mungole A, Chaturvedi A. *Hibiscus sabdariffa* L a rich source of secondary metabolites. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2011; 6(1): 83-87.
157. Ahmed ZS, Abozed SS. Functional and antioxidant properties of novel snack crackers incorporated with *Hibiscus sabdariffa* by-product. *Journal of Advanced Research*. 2014; 6: 79-87.
158. Wang J, Cao X, Jiang H, Qi Y, Chin KL, Yue Y. Antioxidant activity of leaf extracts from different *Hibiscus sabdariffa* accessions and simultaneous determination five major antioxidant compounds by LC-Q-TOF-MS. *Molecules*. 2014; 19: 21226–21238.
159. Ramírez-Rodrigues MM, Balaban MO, Marshall MR, Rouseff RL. Hot and cold-water infusion aroma profiles of *Hibiscus sabdariffa*: fresh compared with dried. *Journal of Food Science*. 2011; 76: 212-217.
160. Rocha IC, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L.- a phytochemical and pharmacological review. *Food Chemistry*. 2014; 165: 424-443.
161. Joven J, March I, Espinel E, Arroyo SF, Rodriguez-Gallego E, Aragonés G, Beltran-Debon R, Alonso-Villaverde C, Rios L, Martín-Paredero V, Menendez JA, Micol V, Segura-Carretero A, Camps J. *Hibiscus sabdariffa* extract lowers blood pressure and improves endothelial function. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014; 58: 1374–1378.
162. Chang YC, Huang HP, Hsu JD, Yang SF, Wang CJ. Hibiscus anthocyanins rich extract-

- induced apoptotic cell death in human promyelocytic leukemia cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005; 205: 201-212.
163. Guardiola S, Mach N. Potencial terapêutico del *Hibiscus sabdariffa*: una revisión de las evidencias científicas. *Endocrinología y Nutrición*. 2014; 61: 274-295.
164. Faraji MH, Tarkhani AHH. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999; 65: 231-236.
165. Ayerd SG, Velásquez-Lopes C, Montalvo-Gonzales E, Goni I. Dietary fiber content and associated antioxidant compounds in roselle flower (*Hibiscus sabdariffa* L.) beverage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007; 55: 7886-7890.
166. Ramos DD, Vieira MC, Formagio ASN, Cardoso CAL, Ramos DD, Carneval TO. Atividade antioxidante de *Hibiscus sabdariffa* L. em função do espaçamento entre plantas e da adubação orgânica. *Ciência Rural*. 2011; 41: 1331-1336.
167. Hainida E, Amin I, Normah H, Mohd- Esa N, Ainul ZAB. Effects of defatted dried roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) seed powder on lipid profiles of hypercholesterolemia rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2008; 88: 1043-1050.
168. Uyeda M. Hibisco e o processo de emagrecimento: uma revisão da literatura. *Saúde em Foco*. 2015; 7: 82-90.
169. Alarcon-Aguilar FJ, Zamilpa A, Perez- Garcia MD, Almanza-Perez JC, Romero-Nuñez E, Campos-Sepulveda EA, Vazquez- Carrillo LI, Roman-Ramos R. Effect of *Hibiscus sabdariffa* on obesity in MSG mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007; 8: 66-71.
170. Gamboa-Gómez C, Salgado LM, González-Gallardo A, Ramos-Gómez M, Loarca-Piña G, Reynoso-Camacho R. Consumption of *Ocimum sanctum* L. and *Citrus paradisi* infusions modulates lipid metabolism and insulin resistance in obese rats. *Food Function*. 2014; 5: 927- 35.
171. Chang HC, Peng CH, Yeh DM, Kao ES, Wang CJ. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits obesity and fat accumulation and improves liver steatosis in humans. *Food Function*. 2014; 5: 734-739.
172. Prieto D, Añez R, Rojas J, Bermúdez V. Efecto de la administración de una infusión acuosa de *Hibiscus Sabdariffa* L. sobre el índice de masa corporal, apetito y saciedad em indivíduos con obesidad grado I. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2013; 32: 34-40.
173. Guaragni AJ, 2011. Efeito do chá de hibisco (*Hibiscus sabdariffa*) associado à dieta hiperlipídica em ratos *Wistar* fêmeas. 2011. 15 f. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas), Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel.
174. Cruces IL, Patelli THC, Tashima CM, Mello-Peixoto ECT. Plantas medicinais no controle de urolitíase. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2013; 15: 780-788.

175. Rodrigues DN. Fitoterapia como coadjuvante no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*. 2017; 5: 1-19.
176. Orisakwe OE, Husaini DC, Afonne OJ. Testicular effects of sub-chronic administration of *Hibiscus sabdariffa* calyx aqueous extract in rats. *Reproductive Toxicology*. 2004; 18: 295- 298.
177. Guimarães AA, Bortolozo EAFQ, Lima DFR. Prevenção de fatores de risco para doenças cardiovasculares: programa de nutrição e prática de atividade física para servidores de uma universidade pública do estado do Paraná. *Revista FAFIT/FACIC*. 2013; 4: 10-18.
178. Rubira THS, Santos JF, Viana AC. O uso do *Hibiscus sabdariffa* como alimento funcional. *Revista Conexão Eletrônica*. 2016; 13: 1-9.
179. Borella JC, Donata PD, Novaretti AAG, Menezes Junior A, França SC, Rufalo CB, Santos PAS, Veneziani RCS, Lopes NP. Variabilidade sazonal do teor de saponinas de *Baccharis trimera* (Less.) DC (Carqueja) e isolamento de flavona. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2006; 16: 557-561.
180. Verdi LG, Brighente IMC, Pizzolatti MG. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. *Química Nova*. 2005; 28: 85-94.
181. Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas*. 1rd ed. São Paulo: Instituto Plantarum, Nova Odessa; 2002: 512.
182. Silva AR, Reginato FZ, Guex CG, Figueredo KC, Araldi ICC, Freitas RB, Boligon AA, Athayde ML, Mazzanti CM, Hübscher GH, Bauermann LF. Acute and sub-chronic (28 days) oral toxicity evaluation of tincture *Baccharis trimera* (Less) Backer in male and female rodent animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016;74: 170-177.
183. Souza WFM, Baptista ARS, Machado RLD, Rocha CB, Moreira RFA. In silico study of the anti-obesity potential of *Baccharis trimera* phenolic compounds. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*. 2019; 9: 32-36.
184. Moreira FPM, Coutinho V, Montanher ABP, Caro MSB, Brighente IMC, Pizzolatti MG. Flavonóides e triterpenos de *Baccharis pseudotenuifolia* - bioatividade sobre *Artemisia salina*. *Química Nova*. 2003; 26(3): 309-311.
185. Karam TKI, Dalposso LMI, Casa DMI, Freitas GBL. Carqueja (*Baccharis trimera*): utilização terapêutica e biossíntese. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2013;15: 280- 286.
186. Martins-Ramos D, Bortoluzzi RLC, Mantovani A. Plantas medicinais de um remanescente de floresta Ombrófila mista almontana, Urupema, Santa Catarina, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2010; 12: 380-397.
187. Oliveira ACP, Endringer DC, Amorim LAS, Brandão MGL, Coelho MM. Effect of the

- extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 102: 465-469.
188. Dickel ML, Rates SMK, Ritter MR. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007; 109: 60-71.
189. Soicke H, Leng-Peschlow E. Characterization of flavonoids from *Baccharis trimera* and their antihepatotoxic properties. *Planta Medica*. 1987; 53: 37-39.
190. Gamberini MT. Inhibition of gastric secretion by a water extract from *Baccharis triptera* Mart. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1991; 86: 137-139.
191. Gené RM, Marin E, Adzet T. Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of three species of the genus *Baccharis*. *Planta Medica*. 1992; 58: 565-566.
192. Avancini CAM, Wiest JM, Munstock E. Atividade bacteriostática do decocto de *Baccharis trimera* (Less.) D.C., Compositae, carqueja, como desinfetante ou anti-séptico. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2000; 52: 230-234.
193. Oliveira CB, Comunello LN, Lunardelli A, Amaral RH, Pires MGS, Silva GLD, Manfredini V, Vargas CR, Gnoatto SCB, Oliveira JR, Gosmann G. Phenolic enriched extract of *Baccharis trimera* presents anti-inflammatory and antioxidant activities. *Molecules*. 2012; 17: 1113-1123.
194. Agra MF, Silva KN, Basílio IJLD, França PF, Barbosa Filho JM. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira Farmacognosia*. 2008; 18: 472-508.
195. Tapia A., Rodriguez J, Theoduloz C, Lopez S, Feresin GE, Hirschmann GS. Free radical scavengers and antioxidants from *Baccharis grisebachii*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;95: 155-161.
196. Souza SP, Pereira LLS, Souza AA, Santos CD. Inhibition of pancreatic lipase by extracts of *Baccharis trimera* (Less.) DC., Asteraceae: evaluation of antinutrients and effect on glycosidases. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2011; 13: 12-18.
197. Souza SP, Pereira LLS, Souza AA, Souza RV, Santos CD. Estudo da atividade antiobesidade do extrato metanólico de *Baccharis trimera* (Less.) DC. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2012; 93: 27-32.
198. Montera VSP, Pimentel G. O efeito da carqueja (*Baccharis trimera*) na síndrome metabólica: estudo de caso. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. 2017; 70: 26-32.
199. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Access in: 20 dez. 2018.
200. Pádua BC, Rossoni Júnior JV, Magalhães CL, Chaves MM, Silva ME, Pedrosa ML, Souza

- GH, Brandão GC, Rodrigues IV, Lima WG, Costa DC. Protective effect of *Baccharis trimera* extract on acute hepatic injury in a model of inflammation induced by acetaminophen. *Mediators of Inflammation*. 2014: 1-14.
201. Morais SM, Cavalcanti ESB, Costa SMO, Aguiar LA. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consumo no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2009; 19: 315-320.
202. Vieira TO, Seifriz I, Charão CCT, Oliveira SQ, Creczynski-Pasa TB. Antioxidant effects of crude extracts from *Baccharis* species: inhibition of myeloperoxidase activity, protection against lipid peroxidation, and action as oxidative species scavenger. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2011; 21: 601-607
203. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. 2006b. A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
204. Perón AP, Felipes J, Mattge GI, Cantagalli LB, Mariucci RG, Vicentini VEP. Avaliação mutagênica das plantas medicinais *Baccharis trimera* Less. e *Solanum melongena* L., em células de medula óssea de ratos *Wistar*. *Revista Brasileira de Biociências*. 2008 ; 6 : 127-130.
205. Alonso J, Desmarchelier C. Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en atención primaria de la salud. Buenos Aires: LOLA. 2006: 663.
206. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa, LN, Stasi LCD, Fernandes Junior A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2006; 101: 387-390.

4.3 Capítulo III

O potencial de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) como recurso terapêutico e nutricional: um estudo de revisão

Artigo submetido a **Journal of Herbal Medicine**

(ISSN: 2210-8033)

Fator de impacto: 2.221

Qualis Medicina I: B2

The potential of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) as therapeutic and nutritional resource: a review study

Camila Arguelo Biberg Maribondo^{1*}; Elayne Costa da Silva¹; Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹; Talison Taylon Diniz Ferreira¹; Antonio Marcus de Andrade Paes²; Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹Phytotherapy Laboratory, Universidade Federal do Maranhão, Brazil.

²Experimental Physiology Laboratory, Universidade Federal do Maranhão, Brazil.

*Correspondência: cabiberg@hotmail.com

Resumo

Introdução: *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) (nome vernacular: mangaba, mangabeira) é uma espécie de amplo uso popular terapêutico, com fruto comestível, que produz látex. A planta está entre as 10 (dez) espécies do cerrado com prioridade de estudo e de preservação pelo Ministério do Meio Ambiente do Brasil, país de ampla e rica biodiversidade. Esse trabalho objetivou revisar os estudos já desenvolvidos com *Hancornia speciosa*. **Métodos:** Foi realizado uma revisão de literatura, incluindo aspectos da taxonomia, etnofarmacologia, atividade biológica, composição química e valor nutricional e toxicidade, disponibilizados em bases de dados (Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs, Web of Science, Science Direct, PubMed, Food and Drugs Administration) e banco de patentes. **Resultados:** A espécie tem diversas indicações populares de usos medicinais, com estudos que comprovam atividade biológica como cicatrizante de feridas, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, dentre outras. Compostos isolados como ácido clorogênico, L-(+) – bornesitol, rutina, ácido quínico, naringenina-7-O-glicosídeo e proantocianidinas poliméricas estão envolvidos nas atividades biológicas. **Discussão/Conclusão:** A fruta mangaba apresenta um potencial nutricional, representando uma opção de alimento saudável e funcional. O potencial medicinal da espécie é reconhecido, mas é evidenciado a necessidade de prosseguir nos estudos farmacológicos e químicos na perspectiva real de desenvolvimento de novos fitoterápicos.

Palavras-chave: mangaba, atividade biológica, etnofarmacologia, terapia alternativa, medicina tradicional, uso popular.

Abstract

Introduction: *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) (vernacular name: mangaba, mangabeira) is a widely popular therapeutic species with edible fruit that produces latex. The plant is among the ten species of Brazilian cerrado with priority study and preservation by the Ministry of the Environment of Brazil, a country with rich biodiversity. This study aimed to review the studies already developed with *Hancornia speciosa*. **Methods:** was conducted a literature review, comprising the taxonomy aspects, ethnopharmacology, biological activity, chemical composition and nutritional value and toxicity, available in databases (Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs, Web of Science, Science Direct, PubMed, Food and Drugs Administration) and patent banks. **Results:** The species has several popular indications of medicinal uses in studies that attest the biological activity as an anti-inflammatory, antihypertensive and others. Isolated compounds including chlorogenic acid,

L-(+)-bornesitol, rutin, quinic acid, naringenin-7-O-glycoside and polymeric proanthocyanidins are involved in the biological activities. Discussion / Conclusions: The mangaba fruit presents a nutritional potential, representing a healthy and functional food option. It is recognized the medicinal potential of the species, but it's evident the importance of continued pharmacological and chemical studies in the perspective of the development of new phytotherapeutic drugs.

Keywords: mangaba, biological activity, ethnopharmacology, alternative therapy, traditional medicine, popular use.

1 Introduction

Plant species use as an alternative treatment of several diseases has been a common practice since ancient times, for example, the recognized *Papaver somniferum* L. (poppy), described 4000 years ago. However, the search for bioactive compounds of vegetables started in the XIX century, bringing the concept of first medicine with the technical features we know actually. Friedrich Serturmer, in 1806, was a pioneer with the isolation of morphine (poppy alkaloid), a milestone that led to a continuous search of other medicines derived from plants (Dutra et al., 2016). The potential of plant species is recognized by the World Health Organization (WHO), with the recommendation to include traditional medicine in the health sector (Ekor, 2014; Yigezu et al., 2014).

According to WHO, 80% of the population uses medicinal plants and derived preparations for therapeutic purposes (Who, 2000; Who, 2004). In Brazil, it is estimated that more than 90% of the population uses medicinal plants (Abifisa, 2007), other information also reveals that the market of phytotherapeutics in the year 2011 amounted to R\$ 1,1 billion, being 13% higher than in the previous year and projected to increase the incoming in the following years (Scaramuzzo, 2012).

Culture and tradition, access to natural resources and abundant biodiversity certainly influence high plant consumption as a therapeutic resource and Brazil has prospects for economic exploration of medicines and is one of the countries with the largest number of species, representing around 19% of the world's flora (Benini et al., 2010; Guilhermino, 2015; Valeriano et al., 2017).

Plant species have several metabolites with a large spectrum action, reflecting the high therapeutic and economic value and should be considered primary sources of new medicines with research priority (Yildirim et al., 2013; Mukherjee et al., 2015).

Data obtained from bibliographic reviews of ethnodirigid studies and a list of plants of interest offer important subsidies for inclusion or exclusion criteria definition to continue the validation studies in the perspective of obtaining new therapeutic alternatives (Amaral et al., 2006; Vieira et al., 2014; Albuquerque et al., 2014; Couto et al., 2016).

Apocynaceae is a large family of tropical trees, shrubs and vines, mostly produce latex. The secondary metabolites of their species are promising, with a variety of verified biological activities, including cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective, anti-inflammatory, anticancer and antimalarial properties (Chan et al., 2017).

The species *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae), popularly known as mangaba or mangabeira, produces edible fruit, with latex production, representing a native species of the Brazilian cerrado (Soares et al., 2007).

The pulp of mangaba is the main food product, consumed *in natura* or as raw material for products manufacturing, including jams, ice cream (frozen), juice, jelly, sauce, wine and

vinegar (Costa et al., 2011), attracting the interest of the industrial and commercial sectors (Ganga et al., 2010).

Several ethnobotanical and ethnopharmacological studies mention the species, which should stimulate the continuity of validation studies (Rodrigues and Carvalho, 2001; Macedo; Ferreira, 2005; Silva et al., 2010a; Penido et al., 2016; Ferrão et al., 2014).

Pharmacological studies demonstrate anti-diabetic activity (Pereira et al., 2015; Dos Santos et al., 2018), antihypertensive (Dos Santos et al., 2018; Silva et al., 2011; Silva et al., 2016), cicatrizing (Geller et al., 2015), anti-inflammatory (Marinho et al., 2011; Torres- Rêgo et al., 2016), intestinal anti-inflammatory (Reis et al., 2019), antimicrobial and antifungal (Costa et al., 2008; Silva et al., 2010b), anti-*Helicobacter pylori*, gastroprotective and antiulcerogenic (Moraes et al., 2008), antiobesity (Dos Santos et al., 2018), among others.

Due to the required to catalog information on natural products for research direction in the perspective of obtaining new bioproducts based on *Hancornia speciosa* Gomes, this article aimed to review the studies developed with the species, with emphasis on the ethnobotany, ethnopharmacology, biological activity, chemical composition, nutritional value and toxicity.

2 Material and methods

The survey was conducted with databases (*Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs, Web of Science, Science (Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs, Web of Science, Science Direct, PubMed, Food and Drugs Administration)*) and patent banks (INPI, USPTO, GOOGLE PATENTES) using as descriptors: *Hancornia, Hancornia speciosa* and its botanical synonyms, mangaba and mangabeira, taxonomy, ethnopharmacology, ethnobotany, popular use, biological activity, chemical composition, nutritional value, pharmacognosy, species conservation and toxicity. The research was performed with boolean operators AND and OR. The inclusion criteria were: original articles available in full, thesis and dissertations, published in any language, in the period of 1945 to 2019. Were excluded: monographs, technical reports, abstracts and articles repeated in different databases.

3 Results and discussion

3.1 Geographic distribution

Hancornia speciosa is a native species of Brazil, with spontaneous occurrence in the southeast (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro and São Paulo), north (Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia e Tocantins), northeast (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe), midwest, (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul and Mato Grosso) and south (Paraná), with possible chance to appear in the north of the country (Acre, Amazonas e Roraima) (Koch et al., 2015).

Its phytogeographical domains occur in Amazon, Caatinga, Cerrado and Atlantic Forest and more precisely in the Rupestre Field, Cerrado (*lato sensu*) and Amazonic Savannah vegetation (Koch et al., 2015).

The species commonly occurs in sandy and poor soils, specifically in the cerrado region and coastal plains, characterized by low organic matter, high acidity and low availability of nutrients (Soares et al., 2005).

3.2 Morphological description

The plant is a medium-sized perennial and semi-deciduous tree with a height ranging

from 2 to 15 meters (Monachino, 1945; Souza and Lorenzi, 2005), irregular canopy, twisted and highly branched stems with rough trunks (Almeida et al., 1998).

Similar to other species of the Apocynaceae family, the unripe fruits of *Hancornia speciosa* produce latex, known as mangaba milk (Lima and Scariot, 2010). The plant presents opposite leaves, simple and petiolate, with inflorescences ranging from 1 to 7 white flowers (Soares et al., 2005).

The flowers of *Hancornia speciosa*, as the majority of the Apocynaceae family, have the head style functionally divided in a sterile apical part, where the pollen is deposited, a central portion and sterilized, which produces a sticky mucilage and a receptive basal portion. The flowers are pentamerous, radially divided into five channels of nectar by the five staminal filaments (Schick, 1982; Darrault and Schlindwein, 2005, Darrault and Schlindwein, 2006). In general, flowering takes place from August to November (Lima and Scariot, 2010).

Its fruit has a variable feature, the shape is ellipsoidal or rounded berry type (Aguiar Filho and Bosco, 1998), are fragile, yellow exocarp or greenish with reddish spots, soft, sweet, viscous fleshy (Vieira Neto, 2002; Silva Junior, 2004; Soares et al., 2005; 2007; Cardoso et al., 2014), the average weight of the fruit is 53.9 g (Cardoso et al., 2014), the diameter varies from 2.4 to 6.2 cm and its length from 2.3 to 6.7 cm (Cardoso et al., 2014). The fruiting occurs from October to April and may vary according to each zone (Lima and Scariot, 2010).

The pulp is acid, weighs around 25 g (Silva Junior, 2004) and the seeds are flattened and discoid, with a light-brown or beige coloration, with 2 to 15 seeds of 7 to 8 mm (Lederman et al., 2000; Soares et al., 2005; Cardoso et al., 2014).

3.3 Anatomical characteristics

The stem bark of the mangaba it is lactiferous, as most species of the family, with an average thickness of 8 mm (Metcalf, 1967; Arruda et al., 2016). In the histological analysis, the lactiferous were more frequent in the internal region, which validates the importance of the correct cut for latex collection, since it must be deeper to achieve the largest quantity of lactiferous (Arruda et al., 2016).

The species anatomical studies are scarce so far, concentrating on the lactiferous of the stem bark, evidencing the need for studies in other organs to determine parameters that support the evaluation of the species identification.

3.4 Traditional use

Hancornia speciosa species is usually used for several therapeutic purposes in popular practice and predominate ethnopharmacological studies that evidencing the use for dysmenorrhea and diabetes (leaves), skin diseases, diabetes and obesity (stem bark), ulcer, tuberculosis and tensions and dislocations (latex) (Table 1).

Table 1. Indications of popular therapeutic use of *Hancornia speciosa* Gomes

Pharmacogenic	Use indication	Reference(s)
Leave	dysmenorrhea	Almeida et al., 1998; Silva Junior, 2004; Souza and Felfili, 2006
	obesity	Almeida et al., 1998; Souza and Felfili, 2006; Dos Santos et al., 2018
	wart	Almeida et al., 1998; Souza and Felfili, 2006
	hypertension	Ferrão et al., 2014; Grandi et al., 1982
	diabetes	Almeida et al., 1998; Grandi et al., 1982; Souza and Felfili, 2006;
	diseases of the genitourinary tract	Monteles and Pinheiro, 2007
	rheumatism and hypertension	Hirschmann and Arias, 1990
Root	wounds ^a	Hirschmann and Arias, 1990
	purgative, dermatoses, jaundice, uterine diseases, cause menstrual and astringent flow	Fernandes, 2009
	brave wound (tegumentary leishmaniasis) ^b	Hirschmann and Arias, 1990
Stem bark	skin disease, acne	Costa et al., 2008; Da Silva et al., 2010; Fernandes, 2009; Lima, 2010; Rodrigues and Carvalho, 2001
	purgative	Fernandes, 2009
	hepatic stimulant, icterus	Lima, 2010; Fernandes, 2009
	obstruction of the liver	Fernandes, 2009
	obesity	Da Silva et al., 2010; Grandi et al., 1982; Rodrigues and Carvalho, 2001; Santos, 2013; Silva et al., 2010;
	gastric ulcers, stomach disorders and inflammatory processes	Almeida et al., 1998; Penido et al., 2016
	tuberculosis	Agra et al., 2007
colic	Agra et al., 2007	

Table 1. Indications of popular therapeutic use of *Hancornia speciosa* Gomes (continued)

	uterine diseases	Fernandes, 2009
	respiratory diseases	Agra et al., 2007
	astringe action	Almeida et al., 1998; Silva Junior, 2004
	cramps	Almeida et al., 1998
	dislocations	Almeida et al., 1998
	hypertension	Almeida et al., 1998; Souza and Felfili, 2006
	diabetes	Da Silva et al., 2010; Macedo and Ferreira, 2004; Rodrigues and Carvalho, 2001
	wound healing	Penido et al., 2016
	inflammation	Penido et al., 2016
Bast	hyperlipidemia	Silva et al., 2010
	obesity	Silva et al., 2010
	hypertension	Souza and Felfili, 2006
	dislocations	Souza and Felfili, 2006
	cramps	Souza and Felfili, 2006
Fruit	ulcers	Sampaio, 2008
	tuberculosis	Sampaio, 2008
	inflammatory diseases	Sampaio, 2008
Tree trunk latex	diabetes	Fernandes, 2009
	stimulant of liver function	Potts and Potts, 1994
	ulcer	Agra et al., 2007; Fernandes, 2009; Lima, 2010; Marinho et al., 2011; Sampaio and Nogueira, 2006; Silva Júnior, 2004

Table 1. Indications of popular therapeutic use of *Hancornia speciosa* Gomes (continued)

gastric protection	Sampaio and Nogueira, 2006;
tuberculosis	Agra et al., 2007; Fernandes, 2009; Lima, 2010; Marinho et al., 2011; Sampaio and Nogueira, 2006; Silva Junior, 2004
acne	Ferreira et al., 2007; Potts and Potts, 1994
diarrhea	Silva Júnior, 2004
herpes	Fernandes, 2009; Silva Júnior, 2004
worms	Fernandes, 2009
inflammation	Potts and Potts, 1994; Silva Júnior, 2004
tensions and dislocations	Fernandes, 2009; Potts and Potts, 1994; Ribeiro et al., 2014; Silva Júnior, 2004
blow, inflammation of the uterus, stomach pains, gastritis, varicose veins, hernia (abdominal), ulcer, inflammation, healing, cancer, uterine myoma, inflammation of the skin	Ribeiro et al., 2014
fungus diseases	Marinho et al., 2011; Santos et al., 2007
lung diseases	Fernandes, 2009; Vila Verde et al., 2003
cramps	Agra et al., 2007; Vila Verde et al., 2003

^a The species is used by decoction together with *Manihot tripartita* Müll. Arg. (quiabinho);

^b The species is used by decoction together with *Campomanesia rufa* Berg. (gabirola) and *Manihot tripartite* Müll. Arg. (quiabinho).

3.5 Chemical components and nutritional value

Identification researches with several classes of secondary metabolites have been developed with leaves, bark, fruit and latex from the tree trunk (Table 2).

Chemical studies of *Hancornia speciosa* leaf indicated the presence of terpenoids, steroids and tannins (Honda et al., 1990; Brandão et al., 2011) and xanthine (Brandão et al., 2011), also the presence of L - (+) - boronazole, quinic acid, chlorogenic acid and kaempferol, quercetin, isoquercetin, rutin and catechin flavonoids (Santos et al., 2016; Endringer, et al., 2009; Pereira et al., 2015). Bastos et al. (2017) identified other phenolic compounds in the leaves, including caffeic acid, isomers of protocatechuic acid, epicatechin, quercetin, type B and type C procyanidins, 3-o- (e) -p-coumaroyl, phlorizin, phloretin, eriodictyol, luteolin and apigenin.

In the mangaba bark was identified the proanthocyanidins by Brandão et al. (2011), and Moraes et al. (2008) verify in the ethanolic extract from the bark the presence of metabolites such as flavonoids and tannins (proanthocyanidins) and alkaloids.

The chemical screening of mangaba's fruits indicates the presence of phenols (flavonoids and condensed tannins) and alkaloids (Assumpção et al., 2014), in the fruit pulp was confirmed the presence of phenols (flavonoids) (Lima et al., 2015) and in the latex of the tree trunk, phenols (dos Santos Neves et al., 2016).

Were identified volatile compounds, including aldehydes, esters, alcohols, ketones and monoterpenes (Sampaio and Nogueira, 2006) and monoterpenes (Assumpção et al., 2014) in three maturation stages of mangaba fruit.

Mangaba fruit is considered an excellent source of bioactive compounds due to the large concentration of phenolic compounds and represents an important functional food (Bailão et al., 2015), being a health ally, participating in the balance for bio-homeostasis (physical and mental sphere) and reduces the risk of chronic degenerative diseases (Mitsuoka, 2014). Therefore, mangaba represents promising nourishment for the pharmaceutical and nutraceutical industry (Bailão et al., 2015).

Carotenoids, vitamin C, vitamin E and folates present in mangaba pulp were elucidated (Cardoso et al., 2014) and representing important components involved in several biological processes and against diseases, as antioxidant power, energy metabolism, collagen production, as well against chronic and degenerative diseases including cancer and cardiovascular diseases (Picciano et al., 2009). Besides, mangaba can be considered as an excellent source of vitamin C and folate for children, adults and pregnant women and a source of vitamin E for children (Cardoso et al., 2014).

Studies of the nutritional value of *Hancornia speciosa* are exclusively from the mangabeira fruit (Silva et al., 2017). Concerning the chemical characteristics of mangaba pulp, it presents $64.8 \pm 5.1 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of calories, $2.3 \pm 0.2 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of carbohydrate, $11.6 \pm 0.8 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of fiber, $0.8 \pm 0.1 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of protein, $1.7 \pm 0.1 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of lipid, $0.6 \pm 0.1 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of ash, $3.6 \pm 0.1 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of pH, $0.8 \pm 1.2 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of citric acid with titratable acidity and $15.1 \pm 1.1 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ of Brix soluble solids (Cardoso et al., 2014).

The fruit presents high nutritional value because it is rich in vitamin A, B1, B2, and C, as well as phosphorus, calcium and protein (Barros et al., 2006).

Table 2. Chemical composition of *Hancornia speciosa* Gomes

Pharmacogenic	Chemical compost	Reference(s)
Leave	Quinic acid	Endringer et al., 2009; Pereira et al., 2015; Santos et al., 2016 Bastos et al., 2017
	Protocatechuic acid <i>O</i> -hexoside	Bastos et al., 2017
	Protocatechuic acid	Pereira et al., 2015; Bastos et al., 2017
	(+)-Catechin	Santos et al., 2016; Bastos et al., 2017
	Chlorogenic acid	Pereira et al., 2015; Santos et al., 2016; Bastos et al., 2017
	Caffeic acid	Bastos et al., 2017
	(-)-Epicatechin	Bastos et al., 2017
	Rutin	Ferreira et al., 2007b; Endringer et al., 2009; Pereira et al., 2015; Santos et al., 2016; Bastos et al., 2017
	B-type procyanidin	Bastos et al., 2017
	3- <i>o</i> -(<i>e</i>)- <i>P</i> -coumaroylquinic acid	Bastos et al., 2017
	C-type procyanidin	Bastos et al., 2017
	3- <i>o</i> -(<i>z</i>)- <i>P</i> -coumaroylquinic acid	Bastos et al., 2017
	Quercetin 3- <i>O</i> -hexoside	Bastos et al., 2017
	Quercetin 3- <i>O</i> -pentoside	Bastos et al., 2017
	Quercetin 3- <i>O</i> -rhamnoside	Bastos et al., 2017
	Phlorizin	Bastos et al., 2017
	Phloretin	Bastos et al., 2017
	Eriodictyol	Bastos et al., 2017
	Luteolin	Bastos et al., 2017
	Apigenin	Bastos et al., 2017
	Kaempferol	Pereira et al., 2015; Bastos et al., 2017
	Trihydroxy-octadecadienoic acid	Bastos et al., 2017
	Dihydroxy-octadecadienoic acid	Bastos et al., 2017
	Hydroxy-octadecatrienoic acid	Bastos et al., 2017
	Quercetin	Bastos et al., 2017
	Isoquercetrin	Santos et al., 2016
	Kaempferol-rutinoside	Santos et al., 2016

Table 2. Chemical composition of *Hancornia speciosa* Gomes (cont.)

Pharmacogenic	Chemical compost	Reference(s)
Leave	Catechin- pentoside L-(+)-bornesitol	Santos et al., 2016 Endringer et al., 2007; Endringer et al., 2009; Pereira et al., 2012; Pereira et al., 2015
	Per- <i>o</i> -acetyl-11-(+)-bornesitol	Endringer et al., 2009
	Myo-inositol	Endringer et al., 2009
	Scyllo-inositol	Endringer et al., 2009
	β - <i>d</i> -galactoside-myo-inositol	Endringer et al., 2009
Latex from the tree trunk	Chlorogenic acid	Dos Santos Neves et al., 2016
	Naringenin-7- <i>O</i> -glucoside	Dos Santos Neves et al., 2016
	Catechin	Dos Santos Neves et al., 2016
	Proanthocyanidin	Dos Santos Neves et al., 2016
Fruit	Chlorogenic acid	Lima et al., 2015; Torrês Rego et al., 2016; Dutra et al., 2017
	Rutin	Lima et al., 2015; Torrês Rego et al., 2016; Dutra et al., 2017
	Myricetin	Dutra et al., 2017
	Gallic acid	Gomes et al., 2013; Lima et al., 2015
	Catechin	Lima et al., 2015
	Rosmarinic acid	Lima et al., 2015
	Protocatechuic acid	Gomes et al., 2013; Dutra et al., 2017
	<i>P</i> -coumaric acid	Gomes et al., 2013; Dutra et al., 2017
	<i>O</i> -coumaric acid	Lima et al., 2015
	Salicylic acid	Dutra et al., 2017
	Syringic acid	Dutra et al., 2017
	Trans-cinnamic acid	Dutra et al., 2017
	Gentisic acid	Dutra et al., 2017
	Ellagic acid	Dutra et al., 2017
	Quercetin	Dutra et al., 2017
	Catechin	Dutra et al., 2017
Hesperetin	Dutra et al., 2017	

Table 2. Cont.

Pharmacogenic	Chemical compost	Reference(s)
Fruit	Kaempferol	Dutra et al., 2017
	Vanillic acid	Gomes et al., 2013; Lima et al., 2015
	Ferulic acid	Gomes et al., 2013; Dutra et al., 2017
	β -carotene	Cardoso et al., 2014
	β -cryptoxanthin	Cardoso et al., 2014
	Ascorbic acid	Cardoso et al., 2014
	α -, β - and γ -tocotrienol	Cardoso et al., 2014
	α - tocopherol	Cardoso et al., 2014
	5-methyltetrahydrofolate (5-fthf)	Cardoso et al., 2014
	5-formyltetrahydrofolate (5-fthf)	Cardoso et al., 2014
	Tetrahydrofolato (thf)	Cardoso et al., 2014
Bark	Epicatechin-(4 β \rightarrow 8)-catechin	Rodrigues et al., 2007
	Epicatechin-(4 β \rightarrow 6)-catechin	Rodrigues et al., 2007
	Epicatechin-(2 β \rightarrow 7;4 β \rightarrow 8)-epicatechin	Rodrigues et al., 2007
	(+)-catechin	Moraes et al., 2008
	Chlorogenic acid	Costa et al., 2008; Moraes et al., 2008

3.6 Pharmacologic Studies

Leaves ethanolic extract of *Hancornia speciosa* has inhibited the angiotensin-converting enzyme (ACE) *in vitro* study (Serra et al., 2005).

In vitro studies of ethanolic extract and its fractions indicate that the leaves of *Hancornia speciosa* affect cancer chemoprevention (Endringer et al., 2009; Endringer et al., 2010). The presence of rutin, bornesitol and quinic acid in ethanolic leaves extract establishes the inhibition of nuclear factor kappa B in cells stimulated *in vitro* (Endringer et al., 2009).

However, *in vitro* assay of leaves, branches, fruits and latex of *Hancornia speciosa* unripe samples with employment tetrazolyl blue thiazolyl bromide in a test against HCT-8 (colon carcinoma), MDA-MB-435 (melanoma), SF -295 (glioblastoma) and HL-60 human tumor cell lines (pro-myelocytic leukemia) did not demonstrate anti-cancer effect (Ribeiro et al., 2012).

A study valued the antitumor effects of the polyethylene glycol microspheres adsorbed

through the fruit ethanolic extract of *Hancornia speciosa* in mononuclear blood cell culture co-cultured with breast cancer cell MCF-7. The extract showed direct effects in the culture cell, thus proposing the consumption of mangaba, mainly for women with breast cancer. Besides that, due to the oxidative balance obtained in cultivated cells treated with fruit extract, was sustained, it can be potentially used in the fighting against tumoral cells (De Araújo et al., 2019). The ethanolic extract of the bark indicates an antibacterial and antifungal activity attributed to high concentrations of tannins (Costa et al., 2008) and the aqueous extract of latex exhibits activity against the fungus *Candida albicans* (Silva et al., 2011).

A study by Brandão et al. (2011) indicates that stems ethanolic extract from *Hancorniaspeciosa* species expose a significant activity against herpes virus type 1 (HSV-1) ($EC_{50} < 50$ mg/mL), murine encephalomyelitis virus (EC_{50} 50-100 μ g/mL) and vaccinia virus revealing EC_{50} values < 50 μ g/mL

The leaves ethanolic extract has expressive antimicrobial activity against *American Type Culture Collection* (ATCC), gram-positive and gram-negative bacteria, fungi and hospital strains demonstrating cytotoxic activity against cells with acute myeloid leukemia mediated by apoptosis, attributing to phenolic compounds and flavonoids present in the extract these biological activities (Santos et al., 2016).

The widespread popular use in diabetes and weight loss can be attributed to the high fiber content present in the mangaba fruit, with benefits to human health, improving the glycemic index of the diet, glycemic control and weight control (Kendall et al., 2010; Cardoso et al., 2014). Pereira et al. (2015) also noted that the ethanolic extract of the species leaves and the dichloromethane fraction presented potential anti-diabetic properties.

In vitro study using the scratch demonstrated healing properties of the ethanolic extract of *Hancornia speciosa* leaves and isolated compounds (bornesitol and quinic acid) (Geller et al., 2015). The ethanolic extract and standardized fraction of *Hancornia speciosa* leaves significantly increased cell migration and proliferation of fibroblasts in the artificial wound,

assigning the cicatrizing activity to the active compounds rutin and quinic acid (Pereira et al., 2015). This biological activity may be related to the inhibition of the production of a pro-inflammatory factor of tumor necrosis of cytokines (TNF- α), an important target for modulation of the inflammatory process and wound healing (Geller et al., 2015; Das et al., 2017).

Due to the presence of natural antioxidants, the mangaba pulp presents antioxidant potentiality in the elimination of free radicals (Rufino et al., 2009), similarly, the high levels of these antioxidants and folates indicate that the species has the potential to minimize the risk of the development of several chronic degenerative diseases, including cancer and cardiovascular diseases (Picciano et al., 2009; Cardoso et al., 2014).

A study of ethanolic extracts with leaves from the species demonstrated antioxidant activity potential (Santos et al., 2016) and shown in the study of Penido et al. (2016) evidence of antioxidant activity in bark extract when compared to the other five species.

A study of dos Santos et al. (2018) with leaves ethanolic extract of *Hancornia speciosa*, *in vitro* and *in vivo* assay, demonstrated results that ensure the quality and microbiological safety of leaves of the species. Further, antioxidant, antimutagenic, anti-inflammatory, anti-Alzheimer's, anti-Parkinson, anti-hyperglycemic and anti-obesity activities of *Hancornia speciosa* extract were identified.

The latex of the tree trunk obtained from *Hancornia speciosa* may be an important alternative for the production of biomembranes for medical application, given the low amount of proteins and less allergenic components of this species when compared to *Hevea brasiliensis* L. (seringueira) (Malmonge et al., 2009; Medeiros et al., 2010).

Despite the worldwide call for efforts to reduce the use of animals in the investigation of biological activity, with recognition of the representativeness and importance of efficacy and safety tests based on alternative *in vitro* and *in silico* models, the review of pharmacological studies carried out with *Hancornia speciosa* proves that *in vivo* tests predominate:

- a) Anti-*Helicobacter pylori* activity, gastroprotective and antiulcer (Moraes et al., 2008; Safavi et al., 2014), due to the high concentration of polymeric proanthocyanidins (Rodrigues et al., 2007)
- b) Relaxing-vase effect on aorta (Ferreira, et al., 2007a), due to ACE-inhibiting mechanism with reduction of angiotensin II and an increase in the production of nitric oxide (NO) (Silva et al., 2011), antihypertensive action (Ferreira et al., 2007b; Silva et al., 2011; Silva et al., 2016)
- c) Antioxidant activity (De Lima et al., 2015)
- d) Antimutagenic effect and potency of the species as a functional food (De Lima et al., 2015)
- e) Reduced the effects of obesity due to the presence of rutin, chlorogenic acid and quinic acid, (Hsu et al., 2009; Panchal et al. 2011) and reduction of insulin resistance (Ghadiehet

- al., 2015)
- f) Angiogenic activity without causing genotoxic and cytotoxic effects (Almeida et al., 2014), potential in the regeneration of the bone tissue (Floriano et al., 2016), due to the presence of chlorogenic acid and naringenin-7-O-glycoside (Neves et al., 2016)
 - g) Anti-inflammatory activity (Torres-Rêgo et al., 2016), by inhibition of nitric acid (HNO₃), PGE₂ and cytokine production (Marinho et al., 2011)
 - h) Intestinal laxative and anti-inflammatory properties (Reis et al., 2019).

3.7 Toxicity studies

A study by Almeida et al. (2014) with aqueous extract of latex from mangaba, *in vitro* test with mouse fibroblast cells, does not demonstrate genotoxic and cytotoxic effects.

The bark and leaves ethanolic extract of *Hancornia speciosa* did not present cytotoxic activity on larvae of *Artemia salina* (Lima Neto et al., 2015).

Ribeiro et al. (2016) in a study with the latex of the species, did not find cytotoxic and genotoxic effects in an assay with cells of the meristematic root of *Allium cepa* L., suggesting that mangaba latex does not affect human health.

In vitro assay evaluated the viability of cells obtained from the rat's calvaria under different concentrations of the aqueous extract of *Hancornia speciosa* latex demonstrated that the extract was non-toxic at concentrations less than 0.3 mg/mL, however, the extract limited the cell viability when the concentration was greater than 0.6 mg/mL (dos Santos Neves et al., 2016).

Other *in vivo* tests highlight the absence of acute toxicity (Moraes et al., 2008), absence of toxic effects and it was not possible to determine the 50% lethal dose (LD₅₀) (Marinho et al., 2011) and no toxic/mutagenic effects (De Lima et al., 2015).

Therefore, despite wide use, few toxicity studies have been reported so far with *Hancornia speciosa* and no toxicity was detected in the investigated pharmacogens.

3.8 Patents

Patent filings predominate records for mangaba fruit, including Mangaba sugarplum (PI 0901564-7) (Lima, 2009), Mangaba truffle (PI 0901568-0) (Lima, 2009), Mangaba cake (PI 09-1555-8) (Lima, 2009), Mangaba candy (PI 0901720-8) (Lima, 2009), Traditional liquor of mangaba (PI 0901567-1) (Lima, 2009), Mangaba sweetmeat (PI 0901562-0) (Lima, 2009), Mangaba sweetie mixed with doce de leite (candy milk) (PI 0901737-2) (Lima, 2009), Mangaba cracker (PI 0900776-8) (Lima, 2009), Mangaba jelly (PI 0900777-6) (Lima, 2009).

Also, the patents entitled: Accelerated angiogenesis induced protein, compositions that induce accelerated angiogenesis and its uses (US 20090093404) (Mrue, 2012), The process of obtaining a new bactericide from mangabeira latex (*Hancornia speciosa* Gomes) (BR 102013018181 1) (Soares et al., 2013), *Spidosperma pyrifolium*, *Hancornia speciosa*, *Ipomoea sarifolia* and *Mimosa tenuiflora* applied in the treatment of poisoning by venomous animals (BR 1020120269589) (Pedrosa et al., 2012), Extract and standard fraction of leaves of *Hancornia speciosa* and its pharmaceutical composition (PI 0802004-3) (Braga et al., 2008), Method for the production of lipase from *Aspergillus niger* using residues from the processing of mangaba pulps as a substrate (BR 102014013453 0) (Santana et al., 2014) e Mangabeira latex composition and its use in bone regeneration (BR 1020120254182) (Novaes et al., 2012).

3.9 Genetic conservation of the species

Despite the cultural, social and economic recognition of the species in areas of natural occurrence, these areas are affected by factors as intense land use, monoculture production, tourism constructions and agriculture (Mota et al., 2008).

A review study demonstrates that an inadequate exploration of the species and the natural habitat fragmentation may compromise future generations (Silva et al., 2017). Equally, climate changes affect the biodiversity and ecosystem functioning, consequently the endangered species as *Hancornia speciosa* (Nabout et al., 2016).

Directed studies of genetic diversity and structure of the remaining populations of mangaba are important to delineate conservation strategies to species and to germplasm banks, which are conservative units of the genetic material for immediate use or potential future use (Amorim et al., 2015; Soares et al., 2016; Silva et al., 2017).

Due to these factors, in Brazil are three gene banks for the conservation and maintenance of the species. The research was carried out by the Agricultural Research Company (IPA) with 125 accessions to the gene bank (Bezerra et al., 1993), the Agricultural Research Company of Paraíba (EMEPA) (Aguiar Filho et al., 1998, Souza et al., 2007) and the Embrapa Coastal Tables (AGBMangaba), a repository of the species that includes 271 accessions to the gene bank indicated according to the sampling area (Costa et al., 2011, Embrapa, 2013, Silva et al., 2017).

4 Conclusions

Hancornia speciosa is a native species of large occurrence in Brazil, has potential for the generation of bioproducts, with therapeutic emphasis. The efficacy as an antioxidant, anti-inflammatory, antimutagenic, antimicrobial, antihypertensive, gastroprotective, among others, is evidenced by several studies, which may be attributed to the presence of phenolic compounds.

The fruit of *Hancornia speciosa* presents nutritional potential, representing a healthy and functional food option, contributing to the prevention of chronic-degenerative diseases through proven antioxidant action.

The widespread therapeutic use and pharmacological potential already evidenced, as well as the evidenced nutritional value with patent deposits in this field, should stimulate the continuity of the validation studies, with emphasis on the elucidation of the mechanisms of action, toxicity and botanical tests to define parameters of efficacy, safety and quality of use.

Acknowledgments

The authors thank the National Council for Technological and Scientific Development (CNPq), the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), the Maranhão Research and Technological Development Support Foundation (FAPEMA) and the Federal University of Maranhão (UFMA) for their financial support and acknowledge and to all participants for their valuable time and commitment to this study.

References

- Abifisa (2007). Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento alimentar e de promoção à saúde. Available in: <<http://www.abifisa.org.br>>. Access in: 31oct. 2017.
- Aguiar Filho, S. P., & Bosco, J. (1995). A mangabeira e sua importância para o Tabuleiro Costeiro Paraibano. *Informativo SBF*. 14 (4): 10.
- Aguiar Filho, S. P., Bosco, J., & Araújo, I. A. (1998). A mangabeira (*Hancornia Speciosa*): domesticação e técnicas de cultivo, João Pessoa-PB: EMEPA-PB. 26.
- Albuquerque, U. P., Medeiros, P. M., Ramos, M. A., Ferreira Júnior, W. S., Nascimento, A. L. B., Avilez, W. M. T., & Melo, J. G. (2014). Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants? *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 24(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.04.003>.
- Almeida, L. M., Floriano, J. F., Ribeiro, T. P., Magno, L. N., Da Mota, L. S., Peixoto, N., Mrué, F., Melo-Reis, P., Lino Junior, R. S., Graeff, C. F., & Gonçalves, P. J. (2014). *Hancornia speciosa* latex for biomedical applications: Physical and chemical properties, biocompatibility assessment and angiogenic activity. *Journal Mater Sci: Mater Med.*, 25, 2153. <https://doi.org/10.1007/s10856-014-5255-8>.
- Almeida, S. P., Proença, C. E. B., Sano, S. M., & Ribeiro, J. F. (1998). Cerrado: espécies vegetais úteis, EMBRAPA, Planaltina, DF. 38.
- Alves, L. F. (2013). Production of Phytotherapeutics in Brazil: History, Problems and Perspectives. *Revista Virtual de Química*, 5 (3), 450- 513. 10.5935/1984-6835.20130038. Amorim, J. A., Mata, L. R., Lédo, A. S., Azevedo, V. C., & Silva, A. V. (2015). “Diversity and genetic structure of mangaba remnants in states of northeastern Brazil. *Genet Mol Res.*, 14 (1), 823- 833. <https://doi.org/10.4238/2015.February.2.7>.
- Arruda, A. S. Q., Faria, R., & Peixoto, N. (2016). Avaliação da produção de látex em mangabeiras do cerrado goiano. *Ciência Florestal*, 26 (3), 939- 948. <http://dx.doi.org/10.5902/1980509824222>.
- Assumpção, C. F., Bachiega, P., Morzelle, M. C., Nelson, D. L., Ndiaye, E. A., Rios, A. O. S., & Souza, É. C. (2014). Caracterização, potencial antioxidante e estudo citotóxico de frutas mangaba. *Ciência Rural*, 44 (7), 1297- 1303. <https://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20130855>.
- Bailão, E. F. L. C., Devilla, I. A., Da Conceição, E. C., & Borges, L. L. (2015). Bioactive Compounds Found in Brazilian Cerrado Fruits. *Int. Journal Mol. Sci.*, 16 (10), 23760-23783. <https://doi.org/10.3390/ijms161023760>.
- Balandrin, M. F., Klocke, J. A., Wurtele, E. S., & Bollinger, W. H. (1985). Natural plant chemicals: Sources of industrial and medicinal materials. *Science*, 228 (4704), 1154-

60.10.1126/science.3890182.

- Barbosa Filho, J. M., Medeiros, K. C. P., Diniz, M. F. F. M., Batista, L. M., Athayde-Filho, P. F., Silva, M. S., Cunha, E. V. L., Almeida, J. R. G. S., & Quintans-Júnior, L. J. (2006). Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 16 (2), 258- 285. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102695X2006000200021>.
- Barros, D. I., Bruno, R. L. A., Nunes, H. V., Silva, G. C., Pereira, W. E., & Mendonça, R. M. N. (2006). Métodos de extração de sementes de mangaba visando à qualidade fisiológica. *Revista Brasileira Frutic.*, 28 (1), 25- 27. <https://dx.doi.org/10.1590/S0100-29452006000100010>.
- Bastos, K. X., Dias, C. N., Nascimento, Y. M., Da Silva, M. S., Langassner, S. M., Wessjohann, L. A., & Tavares, J. F. (2017). Identification of Phenolic Compounds from *Hancornia speciosa* (Apocynaceae) Leaves by UHPLC Orbitrap-HRMS. *Molecules*.22 (1), 143. <http://dx.doi.org/10.3390/moléculas22010143>.
- Bezerra, J. E. F., Lederman, I. E., Pedrosa, A. C., Dantas, A. P., Moura, R. J. M., & Melo Neto, L. M. S. (1993). Conservação *in vivo* de germoplasma de fruteiras tropicais nativas e exóticas em Pernambuco. Simpósio Nacional De Recursos Genéticos De Fruteiras Nativas, Anais, Cruz das Almas, Embrapa-CNPMP. 13-27.
- Braga, F. C., Côrtes, S. F., Da Silva, G. C., & Endringer, D. C. (2008). Extrato e fração padronizados de folhas de *Hancornia speciosa* e sua composição farmacêutica. PI 0802004-3. May 19, 2008.
- Brandão, G. C., Kroon, E. G., dos Santos, J. R., Stehmann, J. R., Lombardid, J. A., & Oliveira, A. B. (2011). Antiviral activity of plants occurring in the state of Minas Gerais (Brazil): Part III. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3 (4), 223- 236. www.jocpr.com.
- Cardoso, L. M., Reis, B. L., Oliveira, D. S., & Pinheiro-Sant'Ana, H. M. (2014). Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes) from the Brazilian Cerrado: Nutritional value, carotenoids and antioxidant vitamins. *Fruits*, 69 (2), 89- 99. <https://doi.org/10.1051/fruits/2013105>.
- Cercato, L. M., White, P. A. S., Nampo, F. K., Santos, M. R., & Camargo, E. A. (2015). A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 286- 296. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.038>.
- Chan, E. W. C., Wong, S. K., & Chan, H. T. (2016). Apocynaceae species with antiproliferative and/or antiplasmodial properties: a review of ten genera. *Journal Integr Med.*, 14 (4), 269-284. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(16\)60261-3](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(16)60261-3).
- Costa, E. S., Hiruma-Lima, C. A., Lima, E. O., Sucupira, G. C., Bertolin, A. O., Lolis, S. F., Andrade, F. D., Vilegas, W., & Souza-Brito, A. R. (2008). Antimicrobial activity

- of some medicinal plants of the Cerrado, Brazil. *Phytother Res.* 22 (5), 705- 707. <https://doi.org/10.1002/ptr.2397>.
- Costa, T. S., Silva, A. V. C., Léo, A. S., dos Santos, A. R. F., & Silva Júnior, J. F. (2011). Diversidade genética de acessos do banco de germoplasma de mangaba em Sergipe. *Pesq.agropec. bras.*, 46 (5), 499- 508.
- Couto, C. L. L., Moraes, D. F. C., Cartágenes, M. S. S., Amaral, F. M. M., & Guerra, R. N. (2016). *Eleutherine bulbous* (Mill.) Urb.: A review study. *Journal Med. Plants Research*, 10 (21), 286- 297. <https://doi.org/10.5897/JMPR2016.6106>.
- Da Silva, N. L. A., Miranda, F. A. A., & Da Conceição, G. M. (2010). Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de proteção ambiental municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Scientia Plena.* 6 (2), 1- 7.
- Darrault, R. O., & Schlindwein, C. (2005). Limited fruit production in *Hancorniaspeciosa* (Apocynaceae) and pollination by nocturnal and diurnal insects with long mouthparts. *Biotropica.* 37 (3), 381- 388. [10.1111/j.1744-7429.2005.00050.x](https://doi.org/10.1111/j.1744-7429.2005.00050.x).
- Darrault, R. O., & Schlindwein, C. (2006). Polinização. In: Silva Junior, JF, Ledo AS (Ed.). *A Cultura da Mangaba*. Aracaju: Embrapa Tabuleiros Costeiros, 43- 56.
- Das, U., Behera, S. S., & Pramanik, K. (2017). Ethno-Herbal-Medico in Wound Repair: An Incisive Review. *Phytother. Res.* 31 (4), 579- 590. <https://doi.org/10.1002/ptr.5786>.
- De Araújo, R. L., Savazzil, S., Fujimori, M., Deluque, A. L., Honório-França, E. L., Kondal, P. B. P., & Honório-França, A. C. (2019). *Effects of Mangaba (Hancornia speciosa) Fruit Extract Adsorbed onto PEG Microspheres in MCF-7 Breast Cancer Cells Co-Cultured with Blood Cells.* *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20 (7), 1995- 2001. [10.31557/APJCP.2019.20.7.1995](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.7.1995).
- De Lima, J. P., Azevedo, L., Souza, N. J., Nunes, E. E., & Boas, E. V. B. V. (2015). First evaluation of the antimutagenic effect of mangaba fruit *in vivo* and its phenolic profile identification. *Food Res Int.*, 75, 216- 224. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.05.045>.
- Dos Santos Neves, J., Franchin, M., Rosalen, P. L., Omar, N. F., Dos Santos, M. A., Paschoal, J. A., & Novaes, P. D. (2016). Evaluation of the osteogenic potential of *Hancornia speciosa* latex in rat calvaria and its phytochemical profile. *Journal of Ethnopharmacology*, 183, 151- 158. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.041>.
- Dos Santos, U. P., Tolentino, G. S., Morais, J. S., Souza, K. P., Estevinho, L. M., & Dos Santos, E. L. (2018). Physicochemical Characterization, Microbiological Quality and Safety, and Pharmacological Potential of *Hancornia speciosa* Gomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1- 17, <https://doi.org/10.1155/2018/2976985>.
- Dutra, R. C., Campos, M. M., Santos, A. R. S., Calixto, J. B. (2016). Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives.

Pharmacol. Res., 112, 4- 29. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>.

- Dutra, R. L. T., Dantas, A. M., Marques, D. A., Batista, J. D. F, Meireles, B. R. L. A., Cordeiro, Â. M. T. M., Magnani, M., & Borges, G. S. C. (2017). Bioaccessibility and antioxidant activity of phenolic compounds in frozen pulps of Brazilian exotic fruits exposed to simulated gastrointestinal conditions. *Food Res. Int.* 100 (part 1), 650-657. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.047>.
- Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front. Pharmacol.*, 4, 177. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>.
- Embrapa (2013). Plano De Manejo Reserva Particular Do Patrimônio Natural (RPPN) Do Caju. Embrapa Tabuleiros Costeiros, Aracaju, Sergipe, Brasil.
- Endringer, D. C., Pezzuto, J. M., Soares, C. M., & Braga, F. C. (2007). L-(+)-Bornesitol. *Acta Cryst.* 63 (2), 1067- 1068. <https://doi.org/10.1107/S1600536806037019>.
- Endringer, D. C., Pezzuto, J. M., & Braga, F. C. (2009). NF-κB inhibitory activity of cyclitols isolated from *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine*, 16 (11), 1064-1069. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.03.022>.
- Endringer, D. C., Valadares, Y. M., Campana, P. R., Campos, J. J., Guimarães, K. G., Pezzuto, J. M., & Braga, F. C. (2010). Evaluation of Brazilian plants on cancer chemoprevention targets *in vitro*. *Phytother. Res.*, 24 (6), 928- 933. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.3050>.
- Fernandes, H. J. C. (2009). Etnografia visual das mangabeiras nas matas do tabuleiro costeiro (Dissertation). Natal: UFRN/CCHLA.
- Ferrão, B. H., Oliveira, H. B., Molinari, R. F., Teixeira, M. B., Fontes, G. G., Amaro, M. O. F., Rosa, M. B., & Carvalho, C. A. (2014). Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. *Ciência e Natura*, 36 (ed. especial): 321- 334. <http://dx.doi.org/10.5902/2179460X13233>.
- Ferreira, H. C., Serra, C. P., Endringer, D. C., Lemos, V. S., Braga, F. C., & Cortes, S. F. (2007a). Endothelium-dependent vasodilation induced by in rat superior mesenteric artery. *Phytomedicine*, 14 (7), 473- 478. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.008>.
- Ferreira, H. C., Serra, C. P., Lemos, V. S., Braga, F. C., & Cortes, S. F. (2007b). Nitric oxide- dependent vasodilation by the ethanolic extract of *Hancornia speciosa* via phosphatidylinositol 3-kinase. *Journal of Ethnopharmacology*, 109 (1), 161- 164. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.06.009>.
- Floriano, J. F., Neto, F. C, da Mota, L. S. L. S, Ferreira Junior, R. S., Gonçalves, P., Borges, F.A., Graefs, C. F. O, Neto, F. C., Furtado, E. L., Barraviera, B., & Herculano, R. D. (2016). Comparative study of accelerated regeneration of bone tissue by latex membranes of *Hevea brasiliensis* and *Hancornia speciosa*. *Biomed Phys Eng Express.*,

2 (4). <http://dx.doi.org/10.1088/2057-1976/2/4/045007>.

- Ganga, R. M. D., Ferreira, G. A., Chaves, L. J., Naves, R. V., & Nascimento, J. L. (2010). Caracterização de frutos e árvores de populações naturais de *Hancornia speciosa* Gomes do cerrado. *Rev Bras Frutic.*, 32 (1), 101- 113. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-29452010005000019>.
- Geller, F. C., Teixeira, M. R., Pereira, A. B., Dourado, L. P., Souza, D. G., Braga, F. C., & Simões, C. M. (2015). Evaluation of the Wound Healing Properties of *Hancornia speciosa* Leaves. *Phytotherapy Res.*, 29 (1), 1887- 1893. <https://doi.org/10.1002/ptr.5438>.
- Ghadieh, H., Smiley, Z. N., Kopfman, M. W., Najjar, M. G., Hake, M. J., & Najjar, S. M. (2015). Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice. *Nutr. Metab.*, 12 (19), 2- 7. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0014-5>.
- Giulietti, A. M., Harley, R. M., Queiroz, L. P., Wanderley, M. G., & Van den Berg (2005). Biodiversidade e conservação das plantas no Brasil. *Megadiversidade*, 1 (1), 52-61.
- Gomes, E., Ramalho, S., Gualberto, N., Miranda, R., Nigam, N., & Narain, N. (2013). A Rapid Method for Determination of Some Phenolic Acids in Brazilian Tropical Fruits of Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes) and Umbu (*Spondias tuberosa* Arruda Camara) by UPLC. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrum.*, 3 (3A), 1-10. <http://dx.doi.org/10.4236/jasmi.2013.33A001>.
- Grandi, T. M. S., Lima-Filho, F. M., Ferreira, S. M. A. (1981/1982). Levantamento das plantas medicinais de Grão o Mogol. *Oréades*, 8(14/15), 116–125.
- Guilhermino, J. F., Siani, A. C., Quental, C., & Bomtempo, J. V. (2015). Desafios e Complexidade para Inovação a partir da Biodiversidade Brasileira. *Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica*, 4 (1), 18-30.
- Hirschmann, G. S., & Arias, A. R. (1990). A survey of medicinal plants of Minas Gerais, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 29 (2), 159-172. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(90\)90052-U](https://doi.org/10.1016/0378-8741(90)90052-U).
- Honda, N., Garcez, W., Garcez, F., & Conceição, C. A. (1990). Estudo químico de plantas de Mato Grosso do Sul I: triagem fitoquímica. *Revista Científica e Cultural da UFMS*. 1 (5), 37-46.
- Hsu, C. L., Wu, C. H., Huang, S. L., & Yen, G. C. (2009). Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. *J. Agric. Food Chem.*, 57(2), 425- 431. <http://dx.doi.org/10.1021/jf802715t>.
- Kendall, C. W. C., Esfahani, A., & Jenkins, D. J. A. (2010). The link between dietary fibre and human health. *Food Hydrocoll.*, 24, 42- 48.

<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.08.002>

- Koch, I., Rapini, A., Simões, A. O., Kinoshita, L. S., Spina, A. P., & Castello, A. C. D. (2015). Apocynaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Available in: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB15558>.
- Lederman, I. E., Silva Jr, J. F., Bezerra, J. E. F., & Espindola, A. C. M. (2000). Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes). Jaboticabal: Funep, 35.
- Lima, I. L. P., & Scariot, A. (2010). Boas práticas de manejo para o extrativismo sustentável da Mangaba, Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 68.
- Lima MAO. Bolo de mangaba. PI 0901555-8. May 14, 2009.
- Lima MAO. Licor de mangaba. PI 0901567-1. May 14, 2009. Lima MAO. Bala de mangaba. PI 0901720-8. May 14, 2009. Lima MAO. Biscoito de mangaba. PI 0900776-8. March 20, 2009. Lima MAO. Bombom de mangaba. PI 0901564-7. May 14, 2009.
- Lima MAO. Doce de mangaba mesclado com doce de leite. PI 0901737-2. May 14, 2009. Lima MAO. Geleia de mangaba. PI 0900777-6. March 20, 2009.
- Lima MAO. Mangaba cristalizada. PI 0901562-0. May 14, 2009. Lima MAO. Trufa de mangaba. PI 0901568-0. May 14, 2009.
- Lima Neto, G. A., Kaffashi, S., Luiz, W. T., Ferreira, W. R., Dias da Silva, Y. S. A., Pazin, G. V., & Violante, I. M. P. (2015). Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 17 (4), 1069-1077. http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/14_161.
- Macedo, M., & Ferreira, A. R. (2004). Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso - Brasil. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 14, 45-47. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2004000300017>.
- Malmonge, J. A., Camillo, E. C., Moreno, R. M. B., Mattoso, L. H. C., & McMahan, C. M. (2009). Estudo comparativo sobre as propriedades tecnológicas do látex e borracha natural de *Hancornia speciosa* Gomes e *Hevea brasiliensis*. *Journal of Applied Polymer Science*, 111(6), 2986- 2991. <http://dx.doi.org/10.1002/app.29316>.
- Marinho, D. G., Alviano, D. S., Matheus, M. E., Alviano, C. S., & Fernandes, P. D. (2011). The latex obtained from *Hancornia speciosa* Gomes possesses anti-inflammatory activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 135 (2), 530- 537. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.059>.
- Medeiros, E. S., Gallani, P. D., Moreno, R. M. B., Mattoso, L. H. C., & Malmonge, J. A. (2010). A comparative study of the non-isothermal degradation of the natural rubber of Mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes) and Seringueira (*Hevea brasiliensis*).

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 100 (1), 1045- 1050.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10973-009-0477-6>.

Mitsuoka, T. (2014). Development of functional foods. *Biosci Microbiota Food Health*, 33, 117- 128. <https://doi.org/10.12938/bmfh.33.117>.

Monachino, J. (1945). A revision of *Hancornia* (Apocynaceae). *Lilloa*. 11, 19-48.

Monteles, R., & Pinheiro, C. U. B. (2007). Plantas medicinais em um quilombo maranhense: uma perspectiva etnobotânica. *Revista Biologia Ciência Terra*, 7 (2), 38- 48.

Moraes, T. M., Rodrigues, C. M., Kushima, H., Bauab, T. M., Villegas, W., Pellizzon, C. H., Brito, A. R., & Hiruma-Lima, C. A. (2008). *Hancornia speciosa*: indications of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* actions. *Journal of Ethnopharmacology*, 120 (2), 161- 168. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.001>

Mostacedo, C., & Uslar, B. Y. (1999). Plantas selvagens com frutas e sementes do departamento de Santa Cruz, Bolívia comestíveis: Um inventário preliminar. *Revista Soe.Boliv. Bot.*, 2 (2), 203- 226.

Mota, D. M., Schmitz, H., & Silva Júnior, J. F. (2008). Atores, canais de comercialização e consumo da mangaba no nordeste brasileiro. *Rev. Econ. Sociol. Rural*, 46 (1), 121- 143. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-20032008000100006>.

Mrue. Accelerated angiogenesis-inducing protein, compositions inducing accelerated angiogenesis and uses there of. US 20090093404. December 25, 2012.

Mukherjee, K., Biswas, R., Chaudhary, S. K., & Mukherjee, P. K. (2015). Botanicals as Medicinal Food and Their against Obesity. *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine*, 373-403. DOI:10.1016/B978-0-12-800874-4.00018-0.

Nabout, J. C., Magalhães, M. R., Gomes, M. A. A., & Cunha, H. F. (2016). The Impact of Global Climate Change on the Geographic Distribution and Sustainable Harvest of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) in Brazil. *Environmental Management.*, 57 (4),814- 821. <https://doi.org/10.1007/s00267-016-0659-5>.

Novaes, P. D., Neves, J. S., & Omar, N. F. (Composição de látex da mangabeira e seu uso na regeneração óssea. BR 10 2012 025418 2. October 10, 2012. <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/85005>.

Panchal, S. K., Poudyal, H., Arumugam, T. V., & Brown, L. (2011). Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high- carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *Journal Nutr.*, 141 (4), 1062- 1069. <http://jn.nutrition.org/content/suppl/2011/05/23/jn.111.13787>

Pedrosa, M. F. F., Langassner, S. M. Z., Lima, M. C. J. S., Bitencourt, M. A. O., & Zucolotto, S. M. Extratos, frações, compostos isolados e composição farmacêutica de *Aspidosperma pyriformis*, *Hancornia speciosa*, *Ipomoea asarifolia* e *Mimosa tenuiflora* aplicados no tratamento de processos de envenenamento por animais peçonhentos. BR 10 2012 0269589. September 24, 2012.

- Penido, A. B., Morais, S. M., Ribeiro, A. B., & Silva, A. Z. (2016). Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern, Brazil. *Acta Amaz.*, 46 (4), 345- 354. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4392201600584>.
- Pereira, A. B. D, Veríssimo, T. M., Oliveira, M. A., Araujo, I. A., Alves, R. J., & Braga, F. C. (2012). Development and validation of an HPLC-DAD method for quantification of bornesitol in extracts from leaves after derivatization with-toluenesulfonyl chloride. *Journal of Chromatography B*, 887, 133- 137. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.01.009>.
- Pereira, A. C., Pereira, A. B., Moreira, C. C., Botion, L. M., Lemos, V. S., Braga, F. C., & Cortes, S. F. (2015). *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) como um potencial drogaanti-diabética, *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.050>.
- Picciano, M. F., Yetley, E. A., Coates, M. G., & Michelle, K. L. (2009). Update on folate and human health. *Nutr. Today*, 44, 142-152. <http://dx.doi.org/10.1097/NT.0b013e3181b0172d>.
- Potts, A., & Potts, V. J. (1994). Plantas do pantanal. Planaltina: EMBRAPA. Edição: 1ª 320.ISBN: 85-7380-111-1.
- Reis, V. H. O. T., Santee, C. M., Loubet Filho, P. S., Santos, T. G., Amianti, C., Filiu, W. F. O., Rafacho, B. P. M., Portugal, L. C., & Dos Santos, E. F. (2019). The Effects of Supplementing *Hancornia speciosa* (Mangaba) on Bowel Motility and Inflammatory Profile of Wistar Rats. *Journal of Medicinal Food*, 1- 8. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0208>.
- Ribeiro, D. A., Oliveira, L. G., Macêdo, D. G., Menezes, I. R., Costa, J. G., Silva, M. A., Lacerda, S. R., & Souza, M. M. (2014). Promising medicinal plants for bioprospectionin aCerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 155 (3), 1522- 1533. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.042>.
- Ribeiro, S. S., de Jesus, A. M., dos Anjos, C. S., da Silva, T. B., Santos, A. D., de Jesus, J. R., Andrade, M. S., Sampaio, T. S., Gomes, W. F., Alves, P. B., Carvalho, A. A., Pessoa, C., de Moraes, M. O., Pinheiro, M. L., Prata, A. P., Branco, A. F., Silva-Mann, R., Moraes, V. R., Costa, E. V., Nogueira, P. C., & Bezerra D. P. (2012). Evaluation of the Cytotoxic Activity of Some Brazilian Medicinal Plants. *Planta Med.*, 78 (14), 1601- 1606. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1315043>.
- Ribeiro, T. P., Sousa, T. R., Arruda, A. S., Peixoto, N., Gonçalves, P. J., & Almeida, L. M. (2016). Avaliação da citotoxicidade e genotoxicidade do látex de *Hancornia speciosa* no modelo de raiz *Allium cepa*. *Braz. J. Biol.*, 76 (1), 245-249. <http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.20114>.
- Rodrigues, C. M., Rinaldo, D., dos Santos, L. C., Montoro, P., Piacente, S., Pizza, C., Hiruma-Lima. C. A., Brito, A. R. M. S., & Vilegas, W. (2007). Metabolic finger

printing using direct flow injection electrospray ionization tandem mass spectrometry for the characterization of proanthocyanidins from the barks of *Hancornia speciosa*. *Rapid Commun Mass Spectrom.*, 21, 1907- 1914. <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.3036>.

Rodrigues, V. E. G., & Carvalho, D. A. (2001). Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do cerrado na região do Alto Rio Grande - Minas Gerais. *Ciê. e Agrotec.*, 25 (1), 102-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722013000400009>.

Royal Botanic Gardens. Royal Botanic Gardens, Kew: calendar of events 2015. <http://www.kew.org/about/press-media/pressreleases/royal-botanic-gardens-kew-calendar-vents-2015>.

Rufino, M., Fernandes, F., Alves, R., & Brito, E. S. (2009). Free radical-scavenging behaviour of some North-East Brazilian fruits in a DPPH system. *Food Chem.*, 114, 693- 695. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.098>

Safavi, M., Shams-Ardakani, M., & Foroumadi, A. (2015). Medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Pharm. Biol.*, 53 (7), 939- 960. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.952837>

Sampaio, T. S. (2008). Estudo Fitoquímico de *Hancornia speciosa* Gomes: Isolamento, Determinação Estrutural e Atividade Biológica. Dissertation. 190.

Sampaio, T. S., & Nogueira, P. C. L. (2006). Volatile components of mangaba fruit (*Hancorniaspeciosa* Gomes) at three stages of maturity. *Food Chem.*, 95 (4), 606-610. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.01.038>

Santana, L. C. L. A., Dos Santos, E. A. L., & Souza, F. M. Método para a produção de lipase de *Aspergillus niger* utilizando resíduos do processamento de polpas de mangaba como substrato. BR 10 2014 013453 0. May 06, 2014.

Santos, A. C. B., Silva, M. A. P., Santos, M. A. F., & Leite, T. R. (2013). Levantamento etnobotânico, químico e farmacológico de espécies de Apocynaceae Juss. ocorrentes no Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 15 (3), 442-458. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722013000300019>.

Santos, P. O., Barbosa, J. A. M., Melo, D. L. F. M., & Trindade, R. C. (2007). Study on the anti-microbial activity of the latex of Mangaba's tree (*Hancornia speciosa* Gomes). *Rev. Bras. Pl. Med.*, 9 (2), 108-111. <http://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/1419>.

Santos, U. P., Campos, J. F., Torquato, H. F., Paredes-Gamero, E. J., Carollo, C. A., Estevinho, L. M., de Picoli Souza, K., & Dos Santos, E. L. (2016). Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Properties as Well as the Phenolic Content of the Extract from *Hancornia speciosa* Gomes. *Plos One.*, 11 (12), e0167531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167531>

Scaramuzzo, M. Valor Econômico, 8 de março de 2012. Disponível em: <<http://boletim.s bq.org.br/noticias/n400.php>>, acesso março, 2019.

- Schick, B. (1982). Untersuchungen über die Biotechnik der Apocynaceenblüte II – Bau und Funktion des Bestäubungsapparates. *Flora*, 172 (4), 347-371. [https://doi.org/10.1016/S0367-2530\(17\)31347-6](https://doi.org/10.1016/S0367-2530(17)31347-6)
- Serra, C. P., Côrtes, S. F., Lombardi, J. A., Braga de Oliveira, A., & Braga, F. C. (2005). Validation of a colorimetric assay for the in vitro screening of inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) from plant extracts. *Phytomedicine*, 12, 424-432. <https://doi.org/10.1007/s10856-014-5255-8>.
- Silva, M. A. B., Melo, L. V. L., Ribeiro, R. V., Souza, J. P. M., Lima, J. C. S., Martins, D. T. O., & Silva, R. M. (2010a). Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti- hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 20 (4), 549- 562. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2010000400014>.
- Silva, T. F., Coelho, M. R., Vollú, R. E., Goulart, F. R. V., Alviano, D. S., Alviano, C. S., & Seldin, L. (2010b). Bacterial community associated with the trunk látex of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) grown in the northeast of Brazil. *Antonie van Leeuwenhoek*, 99 (3), 523- 532. <https://doi.org/10.1007/s10482-010-9520-7>.
- Silva, G. C., Braga, F. C., Lima, M. P., Pesquero, J. L., Lemos, V. S., & Cortes, S. F. (2011). *Hancornia speciosa* Gomes induces hypotensive effect through inhibition of ACE and increase on NO. *Journal of Ethnopharmacology*, 137 (1), 709- 713. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.031>.
- Silva, G. C., Braga, F. C., Lemos, V. S., & Cortes, S. F. (2016). Potential antihypertensive effect of leaf extract *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine*, 23 (2), 214- 219. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.010>.
- Silva, A. V. C., Soares, A. N. R., Ledo, A. S., Costa, T. S., Almeida, C. S., Amorim, J. A. E., Santos, P. S., & Vitória, M. F. (2017). Uses and technological prospects for the mangaba, a native fruit of Brazil. *Afr. J. Biotechnol.*, 16 (7), 302- 311. <https://doi.org/10.5897/AJB2016.15786>.
- Silva Junior, J. F. (2004). A cultura da mangaba. *Rev. Bras. Frutic.*, 26 (1), 1- 2. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-29452004000100001>.
- Soares, A. N., Vitória, M. F., Nascimento, A. L., Ledo, A. S., Rabbani, A. R., & Silva, A. V. (2016). Genetic diversity in natural populations of mangaba in Sergipe, the largest producer State in Brazil. *Genet Mol Res.*, 15 (3), gmr.15038624. <https://doi.org/10.4238/gmr.15038624>.
- Soares, F. P., Paiva, R., de Alvarenga, A. A., Nogueira, R. C., Emrich, E. B., & Martinotto, C. (2007). Organogênese direta em explantes caulinares de mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes). *Ciência e Agrotecnologia*, 31 (4), 1048- 1053. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-70542007000400016>.
- Soares, F. P., Paiva, R., Nogueira, R. C., Oliveira, L. M., Silva, D. R. G., & Paiva, P. D. O.

- (2005). Cultura da mangabeira. *Boletim Agropecuário*, 67, 1-12.
- Soares, T. C. V., Nascimento, T. P., Do Nascimento, A. K. C., De Andrade, G. R., Porto, A. L.F., Lima, G. V. M. Processo de obtenção de um novo bactericida a partir do látex de mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes). BR 10 2013 018181 1. July 17, 2013.
- Souza, C. D. & Felfili, J. M. (2006). Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, 20 (1), 135-142. <https://doi.org/10.1590/S0102-33062006000100013>.
- Souza, F. G., Figueiredo, R. W., Alves, R. E., Maia, G. A., & Araújo, I. A. (2007). Qualidade pós-colheita de frutos de diferentes clones de mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes). *Ciência e Agrotecnologia*, 31 (5), 1449- 1454. <https://dx.doi.org/10.1590/S1413-70542007000500027>.
- Souza, V. C., & Lorenzi, H. (2005). Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II, Nova Odessa: Instituto Plantarum, 640.
- Topics in Current Chemistry. vol 329. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/128_2012_345.
- Torres-Rêgo, M., Furtado, A. A., Bitencourt, M. A., Lima, M. C., Andrade, R. C., Azevedo, E.P., Soares, T. C., Tomaz, J. C., Lopes, N. P., da Silva-Júnior, A. A., Zucolotto, S. M., & Fernandes-Pedrosa, M. F. (2016). Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae),” *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 275. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1259-x>.
- Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic. Biol. Med.*, 51, 1000-1013. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>
- Tropicos. Missouri Botanical Garden. 50151134. Available in: <http://www.tropicos.org/Name/>.2015.
- Vieira, D. R. P., Amaral, F. M. M., Maciel, M. C. G., Nascimento, F. R. F., & Libério, A. S. (2014). Plantas e constituintes químicos empregados em Odontologia: revisão de estudos etnofarmacológicos e de avaliação da atividade antimicrobiana in vitro em patógenos orais. *Rev. bras. plantas med.*, 16 (1), 135- 167. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722014000100020>.
- Vieira Neto, R. D. (2002). Frutíferas potenciais para os tabuleiros costeiros e baixadas litorâneas, Embrapa tabuleiros Costeiros/EMDAGRO. Aracaju. 117-140.
- Vila Verde, G. M., Paula, J. R., & Caneiro, D. M. (2003). Levantamento etnobotânico das plantas medicinais do cerrado utilizadas pela população de Mossâmedes (GO). *Rev. bras. Farmacognosia*, 13 (suppl.1), 64- 66. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102->

695X2003000300024

- Yang, C. S., & Suh, N. (2012). Cancer Prevention by Different Forms of Tocopherols. *Natural Products in Cancer Prevention and Therapy*, 329, 21-33. https://doi.org/10.1007/128_2012_345.
- Yigezu, Y., Haile, D., & Ayen, W. (2014). Ethnoveterinary medicines in four districts of Jimma zone, Ethiopia: cross sectional survey for plant species and mode of use. *Veterinary Research*, 10 (1), 76. DOI: 10.1186/1746-6148-10-76.

4.4 Capítulo IV

**Estudo de padronização dos extratos de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae):
caracterização química, atividade antioxidante e antiobesidade *in vitro***

Artigo a ser submetido a **Journal of Pharmacy and Pharmacology**

(ISSN: 0022-3573)

Fator de impacto: 2.405

Qualis Medicina I: B1

Estudo de padronização dos extratos de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae): caracterização química, atividade antioxidante e antiobesidade in vitro

Camila Arguelo Biberg Maribondo^{1*}; Antonio Marcus de Andrade Paes²; Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

²Laboratório de Fisiologia Experimental, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

*Correspondência: cabiberg@hotmail.com

Resumo

Diante das restrições dos fármacos sintéticos usuais e do reconhecimento da potencialidade dos recursos naturais com efeito antiobesidade, os estudos de validação com espécies de amplo uso popular terapêutico devem ser estimulados; com ênfase aos estudos de padronização de extratos vegetais. Este trabalho objetivou padronizar extratos de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae nome vernacular: mangaba, espécie nativa do Brasil e amplamente empregada na prática popular no combate a obesidade. As folhas foram coletadas em Morros, Maranhão, Brasil, nos meses de setembro a novembro de 2017; seguida de secagem, moagem e extração (solvente: etanol a 70%) por planejamento fatorial. Nesse estudo, foram empregadas como variáveis independentes: procedimentos extrativos (maceração- M, maceração com ultrassom- MU, percolação- P e extração em aparelho de Soxhlet- S) e relação de hidromódulo (1:10 e 1:15); e como variáveis dependentes: composição química (teor de polifenóis totais, teor de flavonoides e perfil cromatográfico), atividade antioxidante (DPPH) e atividade in vitro sobre lipase pancreática. Adicionalmente, 02 (dois) extratos foram selecionados para análise por Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de massa (CLAE-UV-Vis) visando definição de marcadores de qualidade. Os resultados demonstram que os extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* têm capacidade de inibir atividade da lipase pancreática e boa atividade antioxidante (IC₅₀ < 65 µg/mL) comprovada em todos os extratos; sendo evidenciado que procedimentos extrativos e relação de hidromódulo influenciam na qualidade dos extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa*, comprovando melhores resultados nos extratos obtidos em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15 (S 1:15) e por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10 (MU 1:10); permitindo, assim, a padronização da extração. Os cromatogramas (CLAE-UV-Vis) dos extratos S 1:15 e MU 1:10, identificam compostos fenólicos como: ácido quínico, ácido clorogênico, rutina, kaempferol-3-glicosídeo-7-raminosídeo, quercetina 3-rutinosídeo-7-raminosídeo e kaempferol 3-O- (4",6"-O-di-pcoumaril) -glicosídeo); e ácido caféico 3-glicosídeo somente em S 1:15; sendo possível empregar rutina como marcador analítico no controle de qualidade da espécie vegetal. Em conclusão, esse estudo permitiu a padronização da espécie, com comprovação da inibição da lipase pancreática e presença de substâncias químicas com propriedade antiobesidade; evidenciando, assim, o potencial de *Hancornia speciosa* na continuidade dos estudos para certificação de eficácia e segurança na perspectiva de novas opções terapêutica no tratamento da obesidade.

Palavras-chave: mangaba, estudos de validação, planejamento fatorial, rutina, antioxidante, lipase pancreática.

Abstract

In view of the restrictions of the usual synthetic drugs and the recognition of the potential of natural resources with anti-obesity effect, validation studies with species of widespread therapeutic use should be encouraged, with emphasis on studies of standardization of plant extracts. This work aimed to standardize extracts of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) vernacular name: mangaba, a species native to Brazil and widely used in popular practice to combat obesity. The leaves were collected in Morros, Maranhão, Brazil, from September to November 2017, followed by drying, grinding and extraction (solvent: 70% ethanol) by factorial design. In this study, independent variables were used: extractive procedures (maceration- M, maceration with ultrasound- MU, percolation- P and extraction in a Soxhlet apparatus- S) and hydromodule ratio (1:10 and 1:15); and as dependent variables: chemical composition (total polyphenol content, flavonoid content and chromatographic profile), antioxidant activity (DPPH) and in vitro activity on pancreatic lipase. In addition, 02 (two) extracts were selected for analysis by Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (HPLC-UV-Vis) in order to define quality markers. The results demonstrate that the hydroethanolic extracts of the leaves of *Hancornia speciosa* have the capacity to inhibit pancreatic lipase activity and good antioxidant activity (IC₅₀ <65 µg / mL) proven in all extracts; being evidenced that extractive procedures and hydromodule ratio influence the quality of the hydroethanolic extracts of the leaves of *Hancornia speciosa*, proving better results in the extracts obtained in Soxhlet apparatus in hydromodule 1:15 (S 1:15) and by maceration with ultrasound in hydromodule 1 : 10 (A 1:10); thus allowing the standardization of extraction. The chromatograms (HPLC-UV-Vis) of extracts S 1:15 and MU 1:10, identify phenolic compounds such as: quinic acid, chlorogenic acid, rutin, kaempferol-3-glycoside-7-raminoside, quercetin 3-rutinoside-7-raminoside and kaempferol 3-O- (4 ", 6 "- O-di-pcoumaryl) -glycoside); and 3- glycoside caffeic acid in S 1:15 only, being possible to use rutin as an analytical marker in the quality control of the plant species. In conclusion, this study allowed the standardization of the species, with evidence of pancreatic lipase inhibition and the presence of chemicals with anti- obesity properties, thus, evidencing the potential of *Hancornia speciosa* in the continuity of studies for certification of efficacy and safety in the perspective of new therapeutic options in the treatment of obesity.

Keywords: mangaba, validation studies, factorial design, rutin, antioxidant, pancreatic lipase.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível de etiologia complexa e multifatorial, resultante da ingestão excessiva de calorias e gasto reduzido de energia; com influência da interação de fatores genéticos, emocionais, ambientais, fisiológicos e do estilo de vida; podendo estar associada a complicações metabólicas como resistência à insulina, elevação da pressão arterial, dos níveis de colesterol e de triglicerídeos (Abeso, 2016; Chait; Hartigh, 2020; Who, 2020) além de diversas comorbidades diretamente relacionadas ao excesso de peso; contribuindo para aumento das taxas de morbidade e mortalidade (Klil-Drori; Azoulay; Pollak, 2017; Who, 2020; Opas, 2020), diminuição da qualidade de vida (Tavares et al., 2010; Chagas; Neves, 2015) e da expectativa de vida (Abeso, 2016; Chait; Hartigh, 2020).

Dados da Organização Mundial da Saúde comprovam elevada prevalência mundial da obesidade em todas as faixas etárias, constatando mais de 1,9 milhões de adultos (≥ 18 anos)

com excesso de peso e cerca de 650 milhões com obesidade; com estimativas que 38 milhões de crianças (< 5 anos) tenham excesso de peso ou obesidade, alertando que a obesidade infantil está associada a maior chance de morte prematura, obesidade e incapacidade na vida adulta (Who, 2020).

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar; com altos índices de insucesso, em parte por estratégias equivocadas e uso de recursos insuficiente e/ou inadequados (Misra; Jayawardena; Anoop, 2019; Pereira et al., 2021). Os medicamentos sintéticos atualmente aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da obesidade são: orlistate, fentermina e topiramato, bupropiona e naltrexona, e liraglutida (Patel, 2020); e segundo diretrizes específicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil os medicamentos aprovados são: anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina, orlistate, liraglutida e lorcasserina (Brasil, 2016; Brasil, 2018). Entretanto com as restrições na aquisição de tais medicamentos, abandono da terapêutica e comprovados eventos adversos, o uso de tais produtos representa problema para a saúde pública mundial (Fernández-Quintela et al., 2016; Castilho et al., 2021).

Nesse cenário de elevada prevalência mundial da obesidade e sobrepeso, associada a altas taxas de comorbidades, morbidade e mortalidade; com evidências das restrições na comercialização dos fármacos sintéticos e seus efeitos adversos e colaterais; além dos padrões atuais de beleza socialmente estabelecidos focados na ditadura da magreza, tem sido constatada a oferta de diversas alternativas para a perda de peso, com destaque a produtos de origem vegetal comercializados como “medicamentos fitoterápicos”, muitos sem evidências de segurança, eficácia e qualidade (Apovian et al., 2015; Mopuri; Islam, 2017; Ortiz et al., 2019). Essa tendência de uso de produtos vegetais para fins terapêuticos é, ainda, incentivada pelo difícil acesso da população aos serviços de saúde e crença empírica de propriedades terapêuticas milagrosas atribuída a tais produtos, principalmente para as espécies de uso popular; situação essa que deve incentivar os estudos de validação visando confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas relacionadas a essas espécies vegetais (Brandão, 2017; Lazzarotto- Figueiró et al., 2021), com ênfase aos estudos de padronização dos extratos vegetais (Migliato et al., 2011; Sonaglio et al., 2016; Bastos et al., 2017; Bajes et al., 2020).

Considerando que os extratos vegetais representam as preparações intermediárias ou acabadas mais frequentemente empregadas nas formulações fitoterápicas, envolvendo várias etapas operacionais com diversas variáveis, que podem interferir na composição química e, conseqüentemente, na atividade terapêutica desejada, é fundamental o desenvolvimento e validação de metodologias para padronização dessas preparações; visando a definição das variáveis que influenciam na extração, possibilitando obtenção de produto com garantia de eficácia, segurança, qualidade e redução de custos (Lima et al., 2020; Lazzarotto-Figueiró et al., 2021).

Nesse contexto, a espécie *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae), popularmente conhecida como mangaba, representa espécie de grande ocorrência em diversas regiões do Brasil, especialmente no bioma cerrado do estado do Maranhão (nordeste brasileiro) (Flora Brasil, 2020), com estudos etnofarmacológicos indicando emprego popular das folhas na perda de peso (Da Silva et al., 2010; Cercato et al., 2015). Estudos têm evidenciado atividade contra diabetes (Cardoso et al., 2014; Pereira et al., 2015; Dos Santos et al., 2018), hipertensão (Silva et al., 2011; Silva et al., 2016), entre outros.

Assim, reconhecendo a problemática da obesidade e sobrepeso, bem como a tendência do uso empírico de espécies vegetais na sociedade contemporânea, deve ser estimulada a pesquisa em busca da validação de novas opções terapêuticas, com ênfase as espécies vegetais

já empregadas popularmente. Nesse sentido, o trabalho objetiva realizar estudo de padronização de extratos de *Hancornia speciosa*, possibilitando a definição de variáveis que influenciam na composição química e nas atividades farmacológicas *in vitro*, como antioxidante e inibição da lipase pancreática, na perspectiva de contribuir para o desenvolvimento tecnológico de bioprodutos como alternativa e/ou complemento terapêutico para perda de peso.

MATERIAL E MÉTODOS

Coleta e identificação botânica

As folhas de *Hancornia speciosa* foram obtidas por coleta manual em habitat natural, no município de Morros (latitude: -02° 51' 52" S e longitude -44° 02' 22" O), Maranhão, Brasil; nos meses de setembro a novembro de 2017. A identificação botânica foi realizada no Herbário do Maranhão (MAR) sob número 9.749. Foi realizado cadastro de acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional associado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), identificado pelo número nº AC40568.

Obtenção dos extratos

A amostra vegetal foi submetida a secagem em estufa com circulação de ar, em temperatura de 38°C; seguida de trituração em moinho de facas, obtendo pó moderadamente grosso (710 µm - 250 µm) (Farmacopeia Brasileira, 2019).

O material seco e moído foi submetido a extração por procedimentos a frio (maceração, maceração com ultrassom e percolação) e quente (extração por Soxhlet), empregando etanol a 70% como solvente, por 15 (quinze) dias para maceração (sem troca de solvente e com agitação), 03 (três) ciclos de 30 minutos com intervalo de 10 minutos para maceração com ultrassom, 03 (três) dias para percolação e no aparelho Soxhlet foram realizadas 02 (duas) sifonagens completas em temperatura constante de 65°C. Nesta etapa do estudo foram definidas como variável dos hidromódulos, as relações de droga/solvente de 1:10 e 1:15 (Barros Neto, 1995; Noriega et al., 2005; Simões et al., 2017). Os extratos obtidos foram codificados em: M 1:10 (maceração em hidromódulo 1:10), M 1:15 (maceração em hidromódulo 1:15), MU 1:10 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10), MU 1:15 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:15), P 1:10 (percolação em hidromódulo 1:10), P 1:15 (percolação em hidromódulo 1:15), S 1:10 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:10) e S 1:15 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15). As soluções extrativas foram submetidas à concentração sob pressão reduzida em rotaevaporador (Chaves; Costa, 2012; Farmacopeia Brasileira, 2019).

Desenho experimental

Os ensaios químicos, físico-químicos e biológico *in vitro* foram realizados a partir de planejamento fatorial. Para avaliar a influência de variáveis na extração, foram considerados 02 (dois) fatores: processo de extração em 04 (quatro) níveis (maceração, maceração com ultrassom, percolação e extração em aparelho de Soxhlet) e relação de hidromódulo (droga/solvente) em 02 (dois) níveis (1:10 e 1:15). Como parâmetros de análise (variáveis dependentes) foram empregadas: composição química (teor de polifenóis totais, teor de flavonoides e perfil cromatográfico obtido por cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a detector de Ultravioleta), atividade antioxidante e atividade *in vitro* sobre lipase pancreática. Adicionalmente, 02 (dois) extratos foram selecionados para análise por Cromatografia Líquida

acoplada à Espectrometria de massa.

Atividade antioxidante

Os extratos hidroetanólicos das folhas *Hancornia speciosa* obtidos com as variáveis selecionadas nesse estudo foram submetidos ao método fotocolorimétrico *in vitro* utilizando o radical livre estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH), segundo Brand-Willians et al. (1995) com modificações. As amostras foram diluídas em metanol P.A com diferentes concentrações (5, 25, 50 e 100 µg/mL), em seguida adicionados à solução metanólica de DPPH (40 µg/mL). Após 30 minutos (min) de reação em temperatura ambiente ao abrigo da luz, a absorbância foi medida em espectrofotômetro UV/VIS (Spectra Max Plus 384®) a 517 nm. Padrão de ácido gálico foi usado como controle positivo nas mesmas condições das amostras. A porcentagem de descoloração do radical DPPH foi obtida com a equação: Atividade antioxidante (%) = $[(ADPPH - A_{amostra}) / ADPPH] \times 100$. Onde $ADPPH$ é a absorbância do DPPH (controle negativo) e $A_{amostra}$ é a absorbância do radical na presença dos extratos ou dos padrões.

Atividade *in vitro* da lipase pancreática

Para a determinação da atividade inibitória sobre a lipase pancreática foi empregado o método de Bendicho et al. (2001) com modificações. Inicialmente, uma solução de lipase pancreática suína do tipo II (5 mg/mL) foi preparada em dimetilsulfóxido (DMSO). Como substrato, foi preparada uma solução de octanoato de 4-nitrofenila (NPC, 5 mM) em DMSO. Em seguida, foi realizada a mistura das soluções: 200 µL de tampão Tris-HCl (pH= 8,5), 5 µL de NPC (5 mM), 5 µL de cada extrato de *Hancornia speciosa* em diferentes concentrações (25 – 100 µg/mL) e 5 µL da solução enzimática. A mistura foi incubada em 37°C por 25 minutos, com absorbância mensurada em leitor de placa em 412 nm. A amostra branco foi preparada sem a enzima lipase pancreática e como controle positivo foi utilizado orlistate até concentração final de 20 µg/mL (Conforti et al., 2012).

Teor de polifenóis totais

As concentrações de polifenóis totais foram obtidas utilizando 100 µL da solução dos extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* (2 mg/mL), 100 µL do reagente Folin-Ciocalteu (Merck®) e 1,0 mL da solução de carbonato de sódio a 20%, por duas horas em temperatura ambiente ao abrigo da luz. Ácido gálico (Merck®) foi utilizado como padrão. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, Perkin Elmer®) a 760 nm, com resultados expressos em equivalente ácido gálico (EAG) (Chaillou et al., 2004; Abreu et al., 2006).

Teor de flavonoides

As concentrações de flavonoides foram obtidas empregando 500 µL da solução de cada extrato de *Hancornia speciosa* (2 mg/mL) e 500 µL de solução metanólica de cloreto de alumínio a 5%, por 30 minutos, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Quercetina (Merck®) foi utilizada como padrão, com leituras realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, Perkin Elmer) a 425 nm e os resultados expressos em equivalente quercetina (EQ) (Chaillou et al., 2004; Abreu et al., 2006; Dutra et al. 2008).

Cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a detector de Ultra- Violeta (CLAE-UV-Vis)

Foi empregado cromatógrafo líquido de alta eficiência (Surveyor Plus/Finnigan®) acoplado a detector de Ultravioleta (CLAE-UV/Vis). Foi utilizada coluna analítica Hypersil

BDS C-18 de fase reversa (250 x 4,60 mm, 5 μ m, ThermoElectron) protegida por uma pré-coluna C-18 (4 x 3 mm, 5 μ m, Gemini, Phenomenex). Os compostos de cada extrato de *Hancornia speciosa* foram separados em temperatura ambiente usando gradiente de eluição com fluxo de 0,6 mL/min. As fases móveis consistiram de água Milli-Q contendo água ácida (A) e metanol (B). O gradiente linear aplicado foi: 0-2 min, 75% de A e 25% de B; 2-10 min, 60% de A e 40% de B; 10-20 min, 50% de A e 50% de B; 20-30 min, 40% de A e 60% de B; 30-40 min, 30% de A e 70% de B; 40-50 min, 20% de A e 80% de B. O volume de injeção no sistema de CLAE foi de 25 μ L e a detecção no UV/Vis foi realizada a 254 nm. Antes da injeção no sistema de CLAE, cada amostra foi dissolvida em metanol para obter concentração final de cerca de 1 mg/mL e, em seguida, filtrada através de filtro de nylon de 0,22 μ m, com seringa da Allcrom (São Paulo, SP, Brasil) (Gonçalves, 2016).

Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de massa com ionização por "electrospray" (LC-ESI-IT-MS)

Fundamentado na análise das variáveis dependentes anteriormente referidas (atividade sobre lipase pancreática, atividade antioxidante, teor de polifenóis totais, teor de flavonoides e perfil cromatográfico por CLAE-UV-Vis) foram selecionados os 02 (dois) extratos com resultados mais expressivos, priorizando aqueles que demonstraram resultados mais promissores quanto às atividades biológicas (ação sobre lipase pancreática) e antioxidante, para análise em cromatógrafo líquido acoplado a espectrômetro de massa (MS) (CBM-20A, Shimadzu®) equipado com coluna Phenomenex® Luna C18 (tamanho de partícula de 5 μ m, 250 x 4,6 mm ID), bomba LC-20AD (Shimadzu®), forno CTO-20A (Shimadzu®), autoinjeter SIL 20AC (Shimadzu®), detector SPD-20A (Shimadzu®) e forno a temperatura ambiente. As fases móveis foram: água e ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e metanol (solvente B), utilizando gradiente em fluxo de 0,6 mL/min: 0,01 min, 25% B, 75% A; 2 min, 25% B, 75% A; 10 min, 40% B, 60% A; 20min, 50% B, 50% A; 40 min, 60% B, 40% A; 50 min, 70% B, 30% A; 60 min, 100% B. O volume de injeção foi de 2 μ L. O espectrômetro de massa AmazonSpeed ETD (Bruker®) foi equipado com fonte de ionização ESI (ionização electrospray) modo negativo (-) (tensão de pulverização negativa de 4,5 kV e temperatura capilar de 300°C) por injeção indireta e analisador íon trap (IT). Nitrogênio foi usado tanto como gás de secagem quanto gás nebulizador em taxa de fluxo de 12 L/min. Os espectros de massa de íons negativos foram adquiridos na faixa m/z 100-2000 Da. Os cromatogramas foram registrados a 281 e 254 nm. A identificação foi realizada por meio de bases de dados (MassBank) e dados já publicados na literatura.

Análises estatísticas

Todos os testes foram realizados em triplicata. Na determinação de teor de polifenóis (mgEAG/g), teor de flavonoides (mgEQ/g) e atividade antioxidante (concentração efetiva 50%: CE50) os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão ($X \pm SD$) ou média \pm erro padrão ($X \pm SEM$). Os resultados da atividade sobre a lipase pancreática, expressos em concentração inibitória 50% (IC50) foram obtidos por regressão não-linear da curva dose-resposta das porcentagens de inibição versus as concentrações. Todos os dados foram plotados e analisados no Programa *GraphPad Prism* versão 5.0, sendo empregados: análise de variância (ANOVA) *One-Way*, seguida do teste de Tukey e, também, o teste F para comparação das variâncias, onde os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reconhecendo que, embora com referências do uso popular na perda de peso, até o momento, não há estudos de certificação da eficácia e segurança desenvolvidos com as folhas de *Hancornia speciosa*; foi realizado esse estudo de padronização, com extratos das folhas de *Hancornia speciosa* obtidos por diferentes procedimentos extrativos (maceração, maceração assistida por ultrassom, percolação e extração em aparelho de Soxhlet) e relações de hidromódulo (1:10 e 1:15), para avaliação da influência dessas variáveis no teor de polifenóis flavonoides, perfil cromatográfico, atividade biológica *in vitro* (inibição da lipase pancreática) e atividade antioxidante.

A tabela 1 fornece resultados sobre os efeitos das variáveis e os valores do teste F, sendo possível verificar se os fatores (variáveis independentes) foram significativos. O *p*-valor pode variar de 0 a 1, simbolizando probabilidade ou chance do efeito observado em cada variável resposta ser devido aos fatores que estão sendo investigados, e não aos erros randômicos que causam flutuações normais nos resultados. Para que os efeitos observados sejam significativos estatisticamente, o *p*-valor deve ser menor ou igual a 0,05; assumindo como margem de segurança 5% de chances de erro.

Tabela 1. Teste ANOVA de efeito fixo para o teor de polifenóis totais, flavonoides, CE₅₀ do radical DPPH e IC₅₀ da lipase pancreática nos extratos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo.

Polifenóis totais	G.L.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	Estat. F	P-valor
Método extrativo	3	3105,258633	1035,086211	5,063	0,011799
Hidromódulo	1	4761,2934	4761,2934	23,2893	0,000186
Método extrativo: Hidromódulo	3	3446,086633	1148,695544	5,618707	0,007944
Resíduos	16	3271,060467	204,4412792		
Flavonoides					
Método extrativo	3	757,0189125	252,3396375	21,13485803	8,21966E-06
Hidromódulo	1	6,1509375	6,1509375	0,515175468	0,483255993
Método extrativo: Hidromódulo	3	15,0690125	5,023004167	0,420704734	0,740663644
Resíduos	16	191,032	11,9395		
CE₅₀ do radical DPPH					
Método extrativo	3	434,0392125	144,6797375	122,8533111	2,94179E-11
Hidromódulo	1	46,4538375	46,4538375	39,44579835	1,09573E-05
Método extrativo: Hidromódulo	3	5,741045833	1,913681944	1,624983342	0,223054231
Resíduos	16	18,8426	1,1776625		
IC₅₀ da lipase pancreática					
Método extrativo	3	4,582961125	1,527653708	432,1356977	1,62029E-15
Hidromódulo	1	0,200385375	0,200385375	56,68409886	1,20766E-06
Método extrativo: Hidromódulo	3	0,468645458	0,156215153	44,18942832	5,74434E-08
Resíduos	16	0,056562	0,003535125		

G.L. - graus de liberdade; Estat. F – valor do teste F; IC – concentração de inibição sobre a lipase

A análise de efeito dos valores das variáveis independentes dos extratos analisados (tabela 1), demonstra que ambos os fatores (método extrativo e hidromódulo), bem como a interação entre eles foram estatisticamente significativos para essa variável resposta ($p \leq 0,05$). Como a interação entre as variáveis independentes foi significativa, não é possível estudar isoladamente os efeitos dos fatores método extrativo e hidromódulo. Assim, o procedimento seguinte então consistiu em uma análise de variância dos efeitos principais mais a interação entre os fatores envolvidos.

Para avaliar o potencial dos extratos das folhas de *Hancornia speciosa* na perda de peso foi investigado a ação dos extratos sobre a inibição da lipase, mensurada pela hidrólise do p-NPB, que libera um cromógeno amarelo (p-nitrofenol) (tabela 2); sendo constatado que todos os extratos das folhas de *Hancornia speciosa* têm capacidade de inibir a atividade enzimática; com valor de IC₅₀ da lipase pancreática menor significativamente ($p \leq 0,05$) quando a extração é realizada em aparelho de Soxhlet no hidromódulo 1:15 (tabela 2).

Tabela 2. Atividade antioxidante (expressa em valor de CE₅₀), atividade sobre lipase pancreática (expressos em IC₅₀), teor de polifenóis (expressos em mg de equivalentes de ácido gálico - EAG por grama de extrato) e teor de flavonoides (expressos em mg de equivalentes de quercetina - EQ por grama de extrato) dos extratos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo.

Método extrativo	Hidromódulo	Atividade antioxidante CE ₅₀ (µg/mL)	Atividade lipase IC ₅₀ (mg/mL)	Teor de polifenóis (mgEAG/g)	Teor de flavonoides (mg EQ/g)
Maceração	1:10	7,86 ± 1,39bA	0,070 ± 0,0005bA	247,26 ± 25,6aA	53,8 ± 0,23bA
	1:15	9,1 ± 1,33bA	0,073 ± 0,025bA	257,26 ± 10,6aA	52,92 ± 2,18abA
Maceração por Ultrassom	1:10	2,36 ± 1,11cA	0,044 ± 0,007bA	262,52 ± 18,77aA	47,87 ± 4,85bA
	1:15	6,24 ± 1,19cB	0,068 ± 0,015bA	227,66 ± 16,6aA	49,32 ± 4,07abA
Percolação	1:10	12,63 ± 0,98aA	1,406 ± 0,152aA	264,56 ± 8,67aA	51,78 ± 3bA
	1:15	15,37 ± 0,64aB	0,746 ± 0,055aB	232 ± 3,49aB	48,94 ± 5,14bA
Soxhlet	1:10	13,07 ± 1,2aA	0,123 ± 0,013bA	251,16 ± 4,73aA	64,02 ± 1,42aA
	1:15	16,33 ± 0,42aB	0,024 ± 0,005bB	195,01 ± 11,59bB	62,24 ± 2,94aA

* Valores representados por média ± desvio padrão; letras minúsculas iguais na mesma coluna não diferem estatisticamente entre si ($p \leq 0,05$) quando comparados o mesmo hidromódulo em diferentes métodos extrativos e letras maiúsculas iguais na mesma coluna não diferem estatisticamente entre si ($p \leq 0,05$) quando comparados o mesmo método extrativo em hidromódulos diferentes, análise de variância ANOVA *one-way*, seguido de teste *Tukey*.

Os lipídios da dieta representam a maior fonte de calorias indesejadas e são compostos de, aproximadamente, 90% de triglicerídeos; portanto uma importante abordagem para tratamentos de redução de peso é inibir a digestão e absorção de triglicerídeos, inibindo a lipase pancreática, que é a enzima responsável pela hidrólise e posterior absorção de lipídios (Almeida et al., 2009). Consequentemente, a inibição da lipase pancreática é um dos mecanismos mais amplamente estudados para determinar o potencial de produtos naturais como agentes para perda de peso (Bajes et al., 2020; Santos et al., 2010; Souza et al., 2012; Mohamed et al., 2014). O reconhecimento que a obesidade representa uma das maiores ameaças para a saúde mundial, associada a potencialidade de novas opções terapêuticas a partir de produtos naturais, bem como a constatação dos escassos estudos para exploração desse potencial, tem estimulado a pesquisa com espécies vegetais. Nesse sentido os ensaios *in vitro* de avaliação da inibição

da atividade da lipase pancreática têm fornecido subsídios para prosseguimento dos ensaios *in vivo* (Bajes et al., 2020).

Estudo de Conforti et al. (2011) avalia a atividade *in vitro* de inibição da lipase pancreática de extratos etanólicos obtidos por maceração de *Amaranthus retroflexus* L., *Anchusa azurea* Mill., *Asparagus acutifolius* L., *Cichorium intybus* L., *Diplotaxis tenuifolia* (L.) DC., *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *piperitum* (Ucria) Coutinho, *Mentha spicata* L. ssp. *glabrata* (Lej. et Court.) Lebeau, *Origanum vulgare* L. subsp. *viridulum* (Martin-Donos) Nyman, *Papaver rhoeas* L. subsp. *rhoeas*, *Portulaca oleracea* L., *Raphanus raphanistrum* L. subsp. *landra* (DC.) Bonnier Layens, *Rosmarinus officinalis* L., *Rubus caesius* L., *Rumex conglomeratus* Murray, *Silene vulgaris* (Moench) Garcke, *Smyrniium olusatrum* L., *Sonchus asper* (L.) Hill. e *Sonchus oleraceus* L., comprovando que 09 (nove) espécies apresentaram valor de IC₅₀ < 10 mg/mL.

Screening de avaliação do efeito de extratos das folhas de 28 espécies vegetais sobre inibição da lipase pancreática indica potencialidade em *Memecylon edule* Roxb., *Garcinia vilersiana* Pierre, *Cryptolepis elegans* Wall. e *Phyllanthus chamaepeuce* Ridl. com valores de 90,97%, 92,04%, 94,64% e 95,38%, respectivamente; atribuindo tal potencial a presença de alcaloides e flavonoides; sinalizando para a exploração de tais espécies como suplemento dietético ou nutracêuticos para perda de peso (Dechakhamphu; Wongchum, 2015).

Dos Santos et al. (2018) demonstraram que o extrato etanólico das folhas de *Hancornia speciosa* (EHHS) teve maior atividade inibidora sobre lipase pancreática ($3,3 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$) que os flavonoides isolados (isoquercetina, catequina e rutina); porém com menor atividade quando comparado ao orlistate (padão de referência), sugerindo que o EEHS e os flavonoides promovem interação com a enzima lipase; como já referido por Oliveira et al. (2009), afirmando que flavonoides, incluindo rutina e quercetina, podem interagir com a lipase formando um complexo enzima-flavonoide, principalmente através de interações hidrofóbicas e hidrofílicas, diminuindo ou inibindo a atividade da enzima.

Analisando esses trabalhos aos resultados do nosso estudo, comprovamos que todos os extratos das folhas de *Hancornia speciosa* têm capacidade de inibir a atividade da lipase pancreática (IC₅₀ $0,024 \pm 0,005$ a $1,406 \pm 0,152$ mg/mL) (tabela 2). Esses resultados evidenciam que sobre a inibição enzimática não há diferença entre os extratos obtidos por maceração, maceração assistida por ultrassom e em aparelho de Soxhlet nas 02 (duas) relações de hidromódulos empregadas nesse estudo; mas constatamos nos extratos obtidos por percolação (P1:10 e P 1:15) valores menos expressivos, diferenciados tanto em relação ao procedimento quanto em relação ao hidromódulo.

Os valores de polifenóis nos extratos das folhas de *Hancornia speciosa* obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo analisados nesse estudo variaram de $195,01 \pm 11,59$ a $262,52 \pm 18,77$ (mgEAG/g) (tabela 2), enquanto flavonoides variaram de $47,87 \pm 4,85$ a $64,02 \pm 1,42$ (mg EQ/g) (tabela 2); comprovando que em todos os extratos analisados apresentaram resultados superiores ao estudo de Santos et al. (2016), realizado com extrato etanólico das folhas de *Hancornia speciosa* obtido por maceração, com valores para fenóis de $179 \pm 2,9$ mg EAG/g extrato e para flavonoides $29 \pm 1,1$ mg EQ/g extrato.

Mas na avaliação da influência das variáveis independentes no extrativo de polifenóis totais foi constatado que o teor de polifenóis totais dos extratos das folhas de *Hancornia speciosa* em estudo diminui significativamente ($p \leq 0,05$) quando o processo extrativo da espécie vegetal foi realizado em hidromódulo 1:15, nos métodos de percolação e em aparelho de Soxhlet (tabela 2); podendo-se inferir que, em relação ao extrativo de polifenóis, a temperatura não influencia. Já em relação ao teor de flavonoides os melhores resultados foram obtidos na extração em aparelho de Soxhlet, logo com emprego de calor, independente do

hidromódulo empregado.

A atividade antioxidante dos extratos das folhas de *Hancornia speciosa* analisados nesse estudo pelo método DPPH, variou de CE50 de $2,36 \pm 1,11$ a $16,33 \pm 0,42$ $\mu\text{g/mL}$ (tabela 2), com constatação de melhores resultados na inibição dos radicais livres no extrato obtido por maceração assistida por ultrassom, em hidromódulo 1:10; mas sendo evidenciado boa atividade antioxidante ($IC_{50} < 65$ $\mu\text{g/mL}$) em todos os extratos (Melo et al., 2010).

Estudo de Santos et al. (2016) de avaliação da atividade antioxidante com extrato das folhas de *Hancornia speciosa*, obtidos por maceração 1:10, em etanol a 96%, foi constatado valor de IC_{50} de $9,4 \pm 0,8$ $\mu\text{g/mL}$. Comparando esse valor ao resultado obtido no extrato por maceração no nosso estudo, com mesma relação de hidromódulo, podemos inferir que valores diferentes entre os dois estudos, podem estar relacionados ao solvente hidroalcoólico empregado na extração e/ou a origem do material vegetal; já que a maior proporção de água no líquido extrator confere polaridade mais alta, com maior extração de polifenóis e, portanto, maior poder antioxidante (Oliveira et al., 2016).

Extratos que apresentam potente atividade antioxidante podem ser empregados no combate ao estresse oxidativo (Diaz et al., 2012); atuando como agentes redutores, doador de hidrogênio, extintor de oxigênio singlete e, também, quelantes de íons metálicos, evitando a formação de radicais catalisados por metal (Galleano et al., 2010; Ghasemzadeh e Ghasemzadeh, 2011).

Importante lembrar que a peroxidação lipídica presente na obesidade existe por pelo menos 03 (três) mecanismos conhecidos como a produção de espécies reativas de oxigênio, a lesão celular progressiva e cumulativa devido à pressão pela grande massa corporal e através de uma dieta hiperlipêmica alterando o metabolismo do oxigênio (França et al., 2013). Assim, o combate ao estresse oxidativo através de antioxidantes naturais, a exemplo de espécies vegetais ricas em tais constituintes, pode trazer resultados promissores no combate à obesidade. Estudo de Rufino et al. (2009) atribuíram à presença de antioxidantes naturais, o potencial da polpa da mangaba na eliminação de radicais livres. Além disso, os altos níveis destes antioxidantes e folato da polpa do fruto da mangaba indicam que a espécie pode minimizar o risco de desenvolvimento de várias doenças degenerativas crônicas, como câncer e doenças cardiovasculares (Picciano et al., 2009; Yang e Suh, 2013; Cardoso et al., 2014).

Estudo de Avelar et al. (2015) demonstraram que a síndrome metabólica, representando uma conjunção de fatores de risco cardiometabólicos, a exemplo da obesidade, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia e hipertensão; sofre influência da condição oxidativa causada pela superprodução de espécies reativas de oxigênio.

Os estudos de padronização de extratos vegetais fundamentados no teor de polifenóis, flavonoides e atividade oxidante como variáveis resposta, comprovam a influência de diversas variáveis, tais como: *a)* carga de fármaco no extrator, relação solvente (etanol/água) e tempo de extração interferem nos teores de polifenóis, flavonoides totais, quercetrina, afzelina e atividade antioxidante dos extratos das folhas *Copaifera langsdorffii* Desf. (Costa-Machado; Bastos; Freitas, 2013); *b)* os extratos das folhas de *Anacardium occidentale* L. obtidos em diferentes procedimentos extrativos e hidromódulo apresentaram resultados mais expressivos no hidromódulo 1:10, obtidos nas extrações a frio por percolação (polifenóis) e maceração (flavonoides); já atividade antioxidante teve melhores resultados na percolação nos hidromódulos 1:10 e 1:12 (Trabulsi Filho et al., 2013); *c)* teores de fenólicos totais, flavonoides e atividade antioxidante de extratos das folhas de *Ilex paraguariensis* A.St.-Hil são otimizados pelo efeito da temperatura (90°C) e tempo (10 minutos) (Bassani et al., 2014); *d)* Otimização dos extrativos de polifenóis no extrato das folhas de *Arum dioscoridis* obtido em etanol, enquanto flavonoides e atividade antioxidante tiveram melhores resultados

empregando metanol como solvente (Karahana et al., 2014); e) concentração de etanol é o fator determinante na otimização dos teores de fenóis, flavonoides e atividade antioxidante dos extratos das folhas de *Melaleuca bracteata* F. Muell. (Hou et al., 2016).

Já estudos empregando teores de polifenóis e flavonoides como variáveis respostas indicam: a) melhor resultado para polifenóis, nos extratos das folhas de *Ipomoea batatas* L. obtido com emprego de álcool como solvente e, ainda, a influência do calor e pressão na extração; mas na extração de flavonoides, especificamente antocianinas, foi constatado diminuição no conteúdo das antocianinas em extratos obtidos com emprego de calor (JOSE; Carvalho; Wiest, 2015); b) temperatura e solvente influenciam nos teores de polifenóis e flavonoides nos extratos das raízes de *Sanguisorba officinalis* L., com melhor resultado no extrato obtido com emprego de água a quente (Kim et al., 2018).

Padronização de extratos de *Fagopyrum esculentum* Moench fundamentada em teor de flavonoides (rutina) e atividade antioxidante demonstra que concentração de solvente, temperatura e tempo de extração influencia nessas variáveis, com melhores condições extrativas no material foi obtido por maceração em etanol 30% a 60°C, por 2 horas (Hinneburg; Neubert, 2005).

A extração de compostos fenólicos das folhas de *Cordia myxa* sofre influência da relação droga: solvente, tempo e temperatura de extração (Samavatia; Lorestanib; Joolazadehca, 2014). Já a extração desses compostos dos frutos de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. foi otimizada utilizando extração assistida por ultrassom, por 40 minutos, com potência de 100,0 W e 89,5% de etanol (Oludemi et al., 2018).

Empregando teor de flavonoides como variável resposta, estudos de padronização das condições extrativas de espécies vegetais demonstram influência de diversas variáveis dependentes, tais como: a) extração de flavonoides (rutina, isoquercitrina, quercetina, quercetina e hyperina) das folhas de *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) tem melhores resultados em temperatura elevada (Liu; Ang; Springer, 2000); b) extração de isoflavonas de espécies *Trifolium* L. sofrem influência do procedimento extrativo, natureza do solvente, temperatura e número de ciclos de extração (Zgorka, 2009); c) pH dos extratos de frutos de *Fragaria x ananassa* Duch.) influencia no teor de antocianinas (Bordignon Jr., 2009); d) a extração de rutina e quercetina a partir de extratos dos talos de *Euonymus alatus* (Thunb.) é otimizada na extração em micro-ondas, com emprego de etanol a 50% (v/v), em 40 mL de solvente, potência de micro-ondas de 170 W e o tempo de irradiação é de 6 minutos (ZHANG et al., 2009); e) a partir de extratos obtidos inflorescências de *Calendula officinalis* L. com diferentes solventes, foi comprovado que o extrato hidroglicólico é mais seletivo para a extração de flavonoides (Borella et al., 2012); f) a concentração do solvente (etanol e água) é a principal variável na extração de flavonoides a partir de extratos das folhas de *Passiflora alata* Curtis e *Passiflora edulis* Sims, (NORIEGA et al., 2012); g) flavonoides, expressos em valores de quercetina, obtidos de extratos de partes aéreas de *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. sofrem influência do tempo da extração e da relação droga: solvente (Vieira et al., 2013).

Para avaliar a influência das variáveis independentes na composição química dos extratos em estudo foi obtido o perfil cromatográfico por cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a detector de Ultra- Violeta (CLAE-UV-Vis) (figuras 1 - 4).

Figura 1. Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo, analisados por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: M 1:10 (maceração em hidromódulo 1:10); B: M 1:15 (maceração em hidromódulo 1:15)

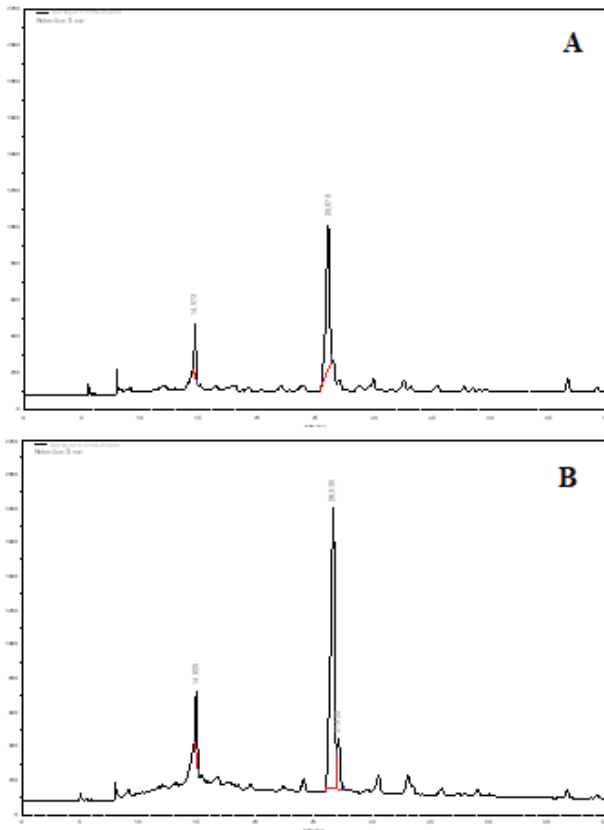


Figura 2. Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo, analisados por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: MU 1:10 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10); B: MU 1:15 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:15)

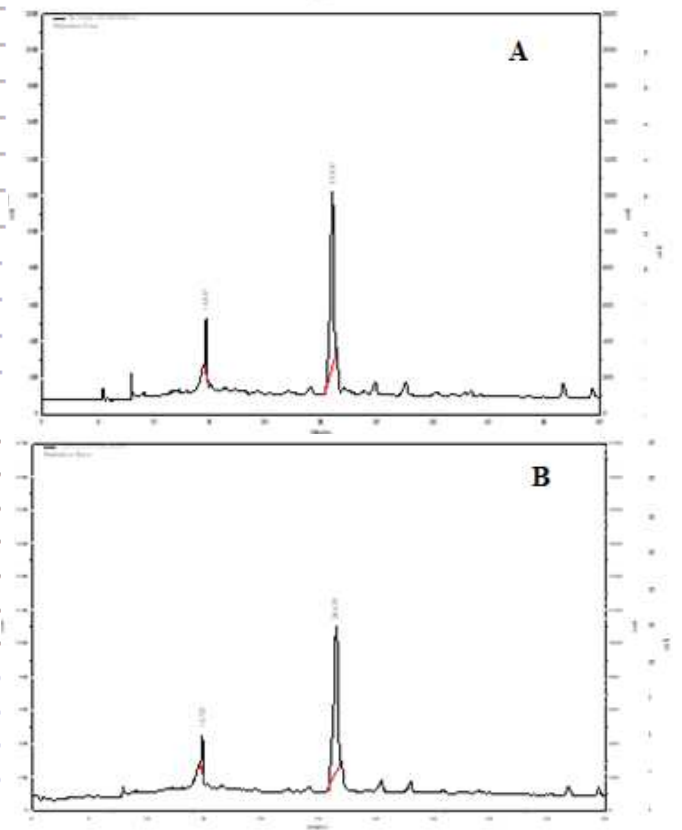


Figura 3. Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo, analisados por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: P 1:10 (percolação em hidromódulo 1:10); B: P 1:15 (percolação em hidromódulo 1:15)

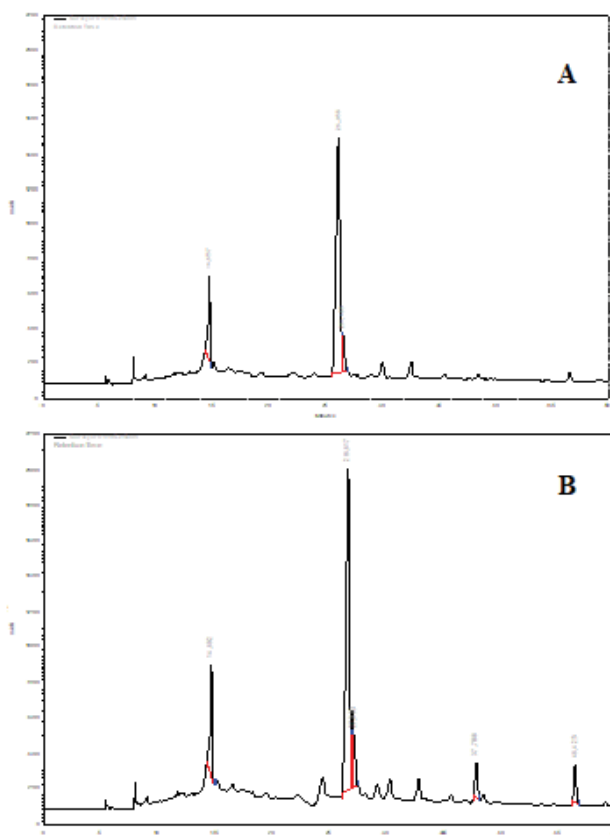
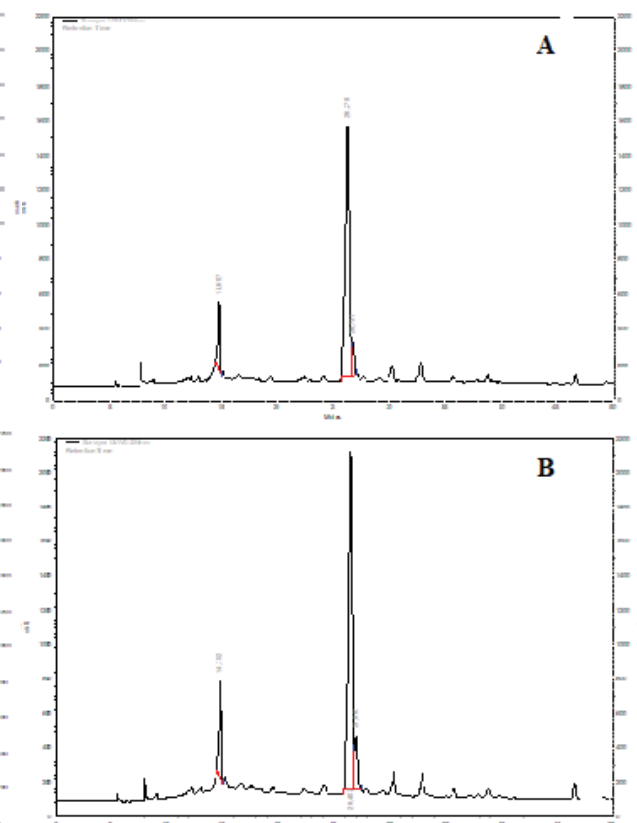


Figura 4. Cromatogramas dos extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes obtidos por diferentes procedimentos extrativos e relações de hidromódulo, analisados por CLAE-UV/Vis no comprimento de onda 254 nm. A: S 1:10 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:10); B: S 1:15 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15)



A análise dos cromatogramas das figuras 1 - 4, com ênfase nas diferenças entre os 08 (oito) extratos em estudo, permite evidenciar que procedimento extrativo e hidromódulo interferem significativamente na composição química, principalmente no quantitativo. Em todos os métodos selecionados para extração, os compostos nos tempos de retenção de aproximadamente 14 e 26 min prevaleceram com maior intensidade de absorção no detector UV/vis quando comparado aos demais picos. Analisando todos os cromatogramas observa-se que esses picos foram mais intensos nos extratos obtidos por maceração assistida por ultrassom em hidromódulo 1:10 (MU 1:10) e em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15 (S 1:15).

Estudo de Pereira (2012), em extrato etanólico obtido por percolação das folhas de *Hancornia speciosa* coletadas no Banco de Germoplasma Ativo de Mangaba (BAG-Mangaba), em João Pessoa, Paraíba, Brasil, evidencia rotina como um dos constituintes majoritários. Pereira et al. (2015), em extratos obtidos por percolação das folhas de *Hancornia speciosa* também oriundo do BAG-Mangaba, João Pessoa, Paraíba, Brasil, demonstra a presença de substâncias como bornesitol, ácido quínico, rutina e ácido clorogênico; constituintes estes

relacionados à sua atividade antidiabética.

Fundamentado nos resultados até aqui obtidos, os extratos S 1:15 e MU 1:10 foram selecionados para identificação de compostos químicos. O perfil de compostos fenólicos identificados por espectrometria de massa com ionização *electrospray* (ESI) no modo negativo dos extratos hidroetanólicos S 1:15 e MU 1:10 das folhas de *Hancornia speciosa* estão descritos na tabela 3; os cromatogramas de caracterização de compostos fenólicos desses extratos estão demonstrados na figura 5.

Com base na desreplicação dos espectros de massas obtidos para cada pico foi possível identificar 07 (sete) compostos na extração em aparelho de Soxhlet (S 1:15) e 06 (seis) compostos no extrato obtido por maceração com ultrassom (MU 1: 10) sendo esses 06 (seis) compostos todos presentes no extrato S 1:15.

Tabela 3. Perfil de compostos fenólicos identificados por espectrometria de massa com ionização *electrospray* (ESI) no modo negativo dos extratos hidroetanólicos de *Hancornia speciosa* Gomes, obtidos em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15 (S 1: 15) e por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10 (MU 1:10)

Extrato/ Relação de hidromódulo*	Número do pico	Tempo de retenção (min)	Fórmula molecular	[M-H] ⁻ (m/z)	MS ⁿ (m/z)	Proposta estrutural
S 1:15	1	5,0	C ₁₅ H ₁₈ O ₉	341	281; 179	Ácido cafeico 3- glicosídeo
	2	5,3	C ₇ H ₁₂ O ₆	191	-	Ácido quínico
	3	14,7	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353	191	Ácido clorogênico
	4	26,2	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609	301; 255; 179	Rutina
	5	30,7	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593	327; 285	Kaempferol-3-glicosídeo-7-raminosídeo
	6	34,2	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₀	755	609; 301	Quercetina 3-rutinosídeo-7-raminosídeo
	7	40,7	C ₃₉ H ₃₂ O ₁₅	739	593; 453; 395; 328; 285	Kaempferol 3- <i>O</i> -(4",6"- <i>O</i> -di- <i>p</i> coumaril)-glicosídeo
MU 1:10	2	5,3	C ₇ H ₁₂ O ₆	191	-	Ácido quínico
	3	14,6	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353	191	Ácido clorogênico
	4	26,2	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609	301; 179	Rutina
	5	30,7	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593	327; 285; 229	Kaempferol-3-glicosídeo-7-raminosídeo
	6	34,1	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₀	755	609; 301	Quercetina 3-rutinosídeo-7-raminosídeo
	7	40,7	C ₃₉ H ₃₂ O ₁₅	739	593; 453; 327; 285	Kaempferol 3- <i>O</i> -(4",6"- <i>O</i> -di- <i>p</i> coumaril)-glicosídeo

* S 1:15 (extração em aparelho Soxhlet em hidromódulo 1:15) e MU 1:10 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10)

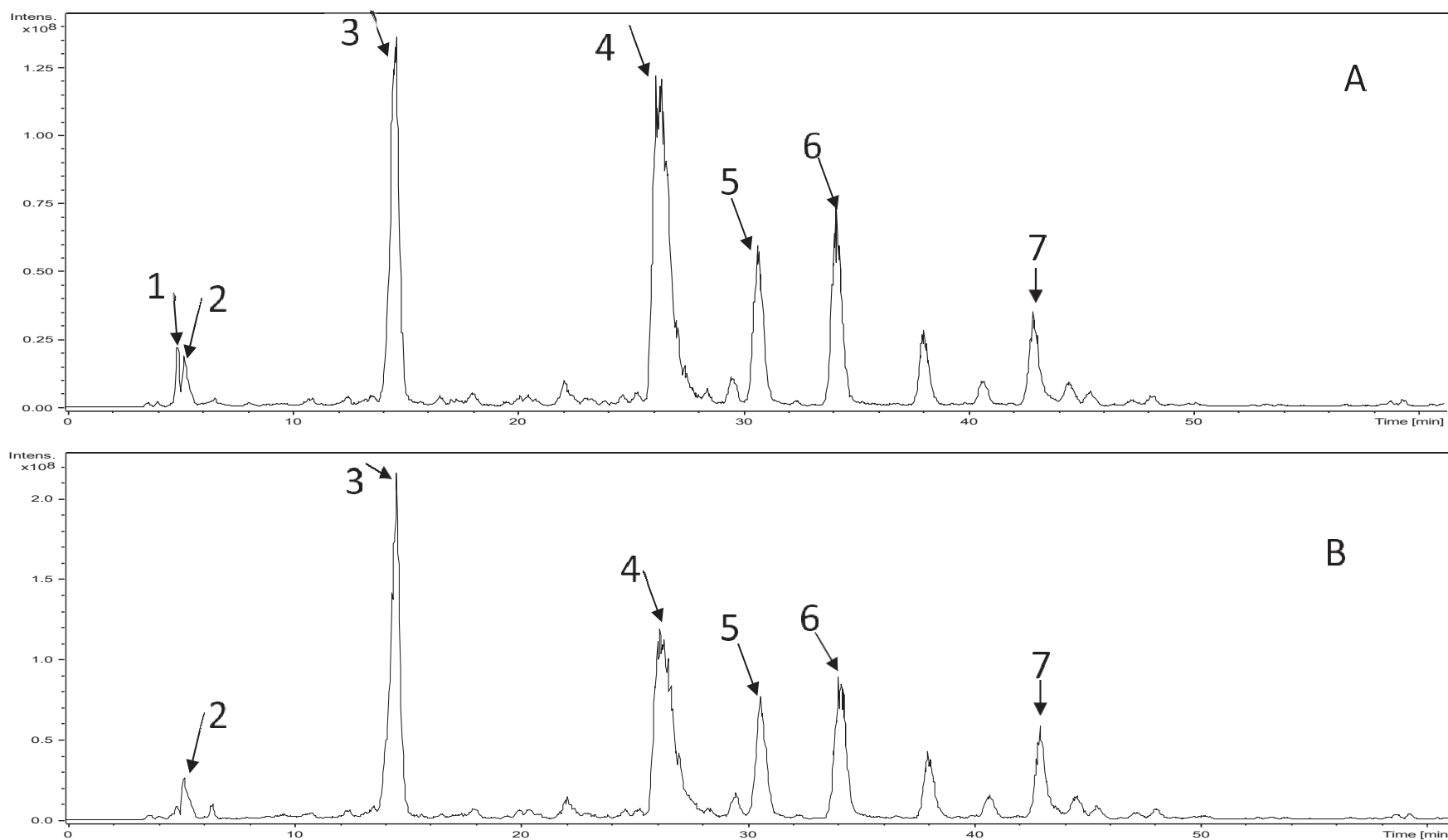


Figura 5. Cromatograma de íons totais de caracterização em 281 nm obtido por espectrometria de massa com ionização electrospray (ESI) acoplado ao cromatógrafo líquido no modo negativo de compostos fenólicos dos extratos hidroetanólicos S 1:15 e MU 1:10 das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes. Compostos identificados: pico 1- ácido caféico 3-glicosídeo, pico 2- ácido quínico, pico 3-ácido clorogênico, pico 4- rutina, pico 5- kaempferol-3-glicosídeo-7-raminosídeo, pico 6- queretina 3-rutinosídeo-7-raminosídeo e pico 7- kaempferol 3-*O*-(4'',6''-*O*-dicoumaril) -glicosídeo. A: S 1:15 (extração em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15); B: MU 1:10 (maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10).

No extrato hidroetanólico S 1:15, o pico 1, eluído a 5,0 min, apresentou 341 [M-H]⁻ como íon molecular e fragmento 179 correspondente à perda da unidade de glicose. Com base nesses dados o composto foi identificado como ácido caféico 3-glicosídeo (Jiménez-Aspee et al., 2015; Bastos et al., 2017); sendo evidenciado apenas no extrato obtido em aparelho de Soxhlet; o que pode ser explicado pelo fato de usar aquecimento no processo o que facilita a extração de compostos de alta polaridade.

Estudos têm demonstrado que o ácido cafeico e seus derivados previnem a obesidade e a síndrome metabólica em modelos experimentais de obesidade (Bocco et al., 2016), por suprimirem enzimas como a lipase pancreática e a acumulação lipídica hepática (Liao et al., 2013); bem como por induzirem a oxidação de ácidos graxos pela fosforilação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) e posterior redução da atividade de acetil-CoA carboxilase (ACC) (Pang; Choi; Park, 2008).

Branco (2019) observou que o tratamento com ácido cafeico de forma concomitante ou após o desenvolvimento da obesidade, demonstra ser eficaz na redução do peso e a deposição de gordura abdominal, bem como efeito hipoglicêmico em camundongos alimentados com dieta hipercalórica. O mesmo promoveu ainda redução do acúmulo de lipídios e apresentou atividade antioxidante em cultivo celular de adipócitos 3T3-L1; ressaltando que ácido cafeico desponta como uma substância com elevado potencial terapêutico no âmbito das doenças relacionadas aos metabolismos glicêmico, lipídico e obesidade.

O composto de razão massa carga (m/z) 191 em S 1:15 e MU 1:10 corresponde ao ácido quínico, também identificado por Bastos et al. (2017) e Biazotto et al. (2019). O íon m/z 353 com fragmento m/z 191 em S 1:15 e MU 1:10 apresenta perfil de fragmentação de ácido clorogênico (Santos et al., 2016; Bastos et al., 2017; Biazotto et al., 2019), sendo constituído por uma unidade de ácido quínico esterificado com o ácido caféico (Martucci et al., 2014).

Cho et al. (2010) estudaram os efeitos da suplementação de ácido cafeico ou ácido clorogênico em camundongos, por 08 (oito) semanas e ao final do período experimental, tanto os animais tratados com ácido cafeico quanto com ácido clorogênico apresentaram menor ganho de peso, adiposidade, menores níveis séricos de colesterol total, triglicérides, ácidos graxos livres, leptina e insulina.

O composto 4 em S 1:15 e MU 1:10 apresentou como íon molecular m/z 609 e uma perda de massas correspondente à glicose + raminose, cujo íon produto foi de m/z 301; com perfil de fragmentação corresponde à rutina. Esse flavonoide é referido em vários estudos com as folhas de *Hancornia speciosa* (Ferreira et al., 2007; Endringer et al., 2009; Pereira et al., 2015; Santos et al., 2016; Bastos et al., 2017).

O pico 5 apresentou m/z 593 em S 1:15 e MU 1:10 corresponde ao kaempferol-3-glicosídeo-7-raminosídeo, sendo um composto já descrito por Santos et al. (2016); o seu íon fragmento m/z 285 é atribuído a perda de um resíduo rutinosídeo. No tempo de retenção 40,7 minutos, o composto químico de massa 739 em S 1:10 e MU 1:15 corresponde ao kaempferol 3-O-4",6"-O-di-p-coumaril) - glicosídeo com o íon produto m/z 285 correspondentes à aglicona do kaempferol (Kaffarnik et al., 2005).

O íon m/z 755 em S 1:15 e MU 1:10 corresponde a quercetina 3-rutinosídeo-7-ramnosídeo com fragmentação similar no estudo de Karar et al. (2016).

Ácidos fenólicos (ácido quínico e ácido clorogênico) e flavonoide (rutina), presente também na composição química dos extratos hidroetanólicos de *Hancornia speciosa*, têm sido descritos com ação antiobesidade (Hsu et al., 2009; Cho et al., 2010; Lim et al., 2013, Yang et al., 2020).

Estudos *in vivo* desenvolvidos com compostos químicos (rutina, ácido clorogênico, ácido quínico, quercetina e kaempferol) mostraram que são compostos que reduzem os efeitos

da obesidade em animais experimentais (Pang; Youngshim; Taesun, 2008 ;Lima; Rios; Ha-Ck, 2008; Arcari et al, 2009; Hsu et al., 2009; Panchal et al., 2011; Nascimento, 2018), redução da resistência à insulina, tolerância à glicose e perda de peso corporal em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura (Gao; Ma; Liu, 2013; Ghadieh et al., 2015).

Ono et al. (2006), observaram que os flavonóides apresentam significativa atividade antiobesidade em ratos, especialmente pela inibição da α amilase e lipases pancreáticas; concluindo, ainda, que a rutina pode atuar como inibidora da lipase pancreática devido à alteração conformacional gerada na proteína após sua ligação (Tao et al., 2015).

Há na literatura relatos sobre os efeitos benéficos da rutina para a saúde humana, inclusive na prevenção da obesidade. Estudo *in vitro* desenvolvido por Choi et al. (2006) mostrou que a rutina suprimiu a diferenciação celular de pré-adipócitos 3T3-L1, de maneira dose-dependente; na fase de indução da adipogênese, a rutina suprimiu a atividade do glicerol-3-fosfato desidrogenase e a atividade de fatores adipogênicos como o PPAR- γ em células 3T3-L1 e na fase *in vivo*, a suplementação de rutina durante 4 semanas em camundongos resultou em redução do ganho de peso, em comparação com os animais não tratados com rutina. Ademais, fração etanólica proveniente do extrato bruto das folhas de *Morinda citrifolia* L., contendo flavonoides como quercetina e rutina, reduziram ganho de peso, adiposidade visceral, colesterol total, colesterol LDL, triglicérides, insulina e leptina séricos, com relação aos animais não tratados, que receberam a mesma dieta (Jambocus et al., 2016).

Estudo investigou as atividades antioxidante, antidiabética (por inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase) e inibidora da lipase pancreática *in vitro*, revelando que os melhores resultados para todas as atividades citadas, foi provavelmente do extrato com maior quantidade de flavonoides e polifenóis (Mopuri; Islam, 2017). Wang et al. (2017) também demonstraram o efeito antiobesogênico da rutina, em estudo *in vivo*, comprovando menor peso corporal dos animais tratados com rutina.

Estudo com extrato etanólico das folhas de *Hancornia speciosa* e seus compostos químicos (rutina, catequina e isoquercetina) demonstra inibição da enzima lipase pancreática, estratégia para reduzir a absorção de gordura e diminuir a obesidade; além disso inibiram as enzimas α -amilase e α -glucosidase; demonstrando alto potencial antidiabético, reduzindo o nível de glicose no sangue de animais submetidos a sobrecarga de glicose; assim os achados nos testes *in vitro* e *in vivo* confirmaram o papel do extrato no controle da hiperglicemia pós-prandial (Dos Santos et al., 2018).

Na obtenção e monitorização de extratos padronizados é necessário a determinação de marcador(es), representando constituintes ou grupos de constituintes quimicamente definidos, presentes em drogas, suas preparações, fitoterápicos ou outros medicamentos à base de ativos de origem vegetal (Brasil, 2019). Assim, fundamentado nos resultados obtidos nesse estudo podemos sugerir rutina como marcador analítico para a espécie.

Diante do exposto, com a constatação que extratos das folhas de *Hancornia speciosa* apresentam constituintes químicos passíveis de contribuírem na perda de peso, o que também foi evidenciado na atividade sobre a lipase pancreática; mas reconhecendo que os extratos sofrem influencia das variáveis empregadas nesse estudo, é necessário a continuidade dos estudos de validação, visando avaliar eficácia e segurança, mas a serem desenvolvidos com extrato padronizado das folhas de *Hancornia speciosa*, otimizado pela extração em aparelho de Soxhlet na relação de hidromódulo de 1:15 (S 1:15), empregando a rutina como marcador analítico de qualidade.

CONCLUSÃO

O desenho experimental empregado nesse estudo possibilitou definir as variáveis que interferem nos extrativos das folhas de *Hancornia speciosa*, indicando que procedimentos extrativos e relação de hidromódulo influenciam na qualidade dos extratos, comprovando melhores resultados nos extratos obtidos em aparelho de Soxhlet em hidromódulo 1:15 e por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:10; permitindo, assim, a padronização da extração.

Na garantia da qualidade de extratos das folhas de *Hancornia speciosa*, além da adoção dessas variáveis para otimização, a rotina pode ser empregada como marcador analítico no controle de qualidade da espécie vegetal.

A comprovação da inibição da atividade da lipase pancreática e da presença de substâncias químicas com propriedade antiobesidade evidenciam o potencial da espécie na continuidade dos estudos para certificação de eficácia e segurança na perspectiva de novas opções terapêuticas no tratamento da obesidade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse em relação à publicação deste artigo.

Contribuições dos autores

Camila Arguelo Biberg-Maribondo desenvolveu a pesquisa. Antonio Marcus de Andrade Paes e Flavia Maria Mendonça do Amaral orientaram e revisaram o artigo.

Reconhecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq), Coordenação de Melhoramento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Maranhão (FAPEMA) e Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pelo apoio financeiro e ao Herbário do Maranhão (MAR) e reconhecem todos os participantes por seu valioso tempo e compromisso com este estudo.

Referências

Abreu, B. V. B.; Batista, M. C. A.; Azevedo, C. C.; Dutra, R. P.; Nogueira, A. M. C.; Costa, M. C. P.; Ribeiro, M. N. S. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) coletado no cerrado maranhense. Revista Ciências da Saúde, 8: 18-24; 2006.

Almeida, N.F.L.; Silva, S.R.S.; Souza, J.M.; Queiroz, A.P.N.; Miranda, G.S.; Oliveira, H.B. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Visçosa-MG. Revista Brasileira de Farmácia, v.90. p. 316- 320, 2009.

Appovian, C. M.; Aronne, L. J.; Bessesen, D. M.; McDonnell, M. E.; Murad, M. H.; Pagotto, U.; Ryan, D. H.; Still, C.D. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal Clin Endocrinol Metab, v. 100, n. 2, p. 342- 362, 2015

Arcari, D.P; Waldemar, B; Tanila, W.S; Oliveira, K.A; Funck, A; Padrazzili, J; Souza, M.F.F; Saad, M.J; Bastos, D.H.M; Gambero, A; Carvalho, P.O; Ribeiro, M.L. Antiobesity Effects of yerba maté Extract (*Ilex paraguariensis*) in High-fat Diet-induced Obese Mice. Adipocyte Biology, v. 17, p. 2127-2133, 2009.

Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica - ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade, 2016. 4 ed., São Paulo, SP, 1-188.

Avelar, T. M.T.; Storch, A. S.; Castro, L. A.; Azevedo, G. V. M. M.; Ferraz, L.; Lopes, P. F. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved?. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 51, n. 4, p. 231- 239, 2015.

Bajes, H. R.; Almasri, I.; Bustanji, Y. Plant Products and Their Inhibitory Activity Against Pancreatic Lipase. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2020.

Barros Neto, B., Scarminio, I.S., Bruns, R.E., 1995. Planejamento e Otimização de Experimentos, editora: Campinas, Unicamp.

Bassani, D. C.; Nunes, D. S.; Granato, D. Optimization of phenolics and flavonoids extraction conditions and antioxidant activity of roasted yerba-mate leaves (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae) using response surface methodology. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 86, p. 923-934, 2014.

Bastos, K. X.; Dias, C. N.; Nascimento, Y. M.; Da Silva, M. S.; Langassner, S. M.; Wessjohann, L. A.; Tavares, J. F. (2017). Identification of Phenolic Compounds from *Hancornia speciosa* (Apocynaceae) Leaves by UHPLC Orbitrap-HRMS. *Molecules*. 22 (1):143.

Becerra, M. B., Becerra, B. J. & Teodorescu, M. Healthcare burden of obstructive sleep apnea and obesity among asthma hospitalizations: results from the U. S.-based Nationwide Inpatient Sample. *Respiratory Med.* 117, 230–236, 2016.

Biazotto, K. R.; Mesquita, L. M. S.; Neves, B. V.; Braga, A. R. C.; Tangerina, M.M. P.; Vilegas, W.; Mercadante, A. Z.; De Rosso, V. V. Brazilian biodiversity fruits: discovering bioactive compounds from unexplored sources. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 67, p. 1860–1876, 2019.

Branco, M. B. D. C. Potencial terapêutico do ácido cafeico no tratamento da obesidade e em cultivo celular de pré- adipócitos 3T3-L1. Fortaleza, 84 p. Tese de doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, 2019.

Brand-Williams, W., Cuvelier M.E., Berset, C., 1995. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. *Lebensm.-Wiss. u.-Technol.* 28, 25-30.

Brandão, O, M. G. L. Plantas medicinais e fitoterápicos. 2017. Disponível em: <<http://www.ceplamt.org.br/wp-content/uploads/2014/02/Plantas-Medicinais-e-Fitoterpicos2009.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2020.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 3.385, de 15 de dezembro de 2016. Defere "o registro do medicamento cloridrato de lorcasserina". *Diário Oficial da União Suplemento*, Brasília, DF, 19 dez. 2016. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=16&data=19/12/2016>>. Acesso em: 23 fev. 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018a. Anorexígenos. Medicamentos liberados por lei trazem risco à saúde. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-lei-que-libera-anorexigenos-e-inconstitucional/219201?inheritRedirect=false> Acesso em: 26 março de 2020.

Brito, M. C. A. Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea Speciosa* Mart. ex Spreng. (babaçu). 2015. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

Bocco, B. M. et al. Combined treatment with caffeic and ferulic acid from *Baccharis uncinella* C. DC. (Asteraceae) protects against metabolic syndrome in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 49, n. 3, p. 1-7, 2016.

Bordignon Jr., C. L.; Francescato, V.; Nienow, A. A.; Calvete, E.; Reginatto, F. H. Influência do pH da solução extrativa no teor de antocianinas em frutos de morango. *Food Science and Technology*, v. 29, n. 1, p. 183-188, 2009.

Borella, J. C.; Alves De Carvalho, D. M.; Lopes Teixeira, J. C.; Ribeiro, N. S. Influência do processo extrativo nas características físicas e químicas dos extratos de *Calendula officinalis* L. (ASTERACEAE). *Revista Eletrônica De Farmácia*, v. 9, n. 2, p. 25-36, 2012.

Cardoso LM, Reis BL, Oliveira DS, Pinheiro- Sant'Ana HM. Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes) from the Brazilian Cerrado: Nutritional value, carotenoids and antioxidant vitamins. *Fruits*. 69 (2): 89–99, 2014.

Castilho, M. M.; Westphal, G.; Thon, R. A.; Pereira, I. A. S.; Martins, F. M.; Amaral, M. F.; Okawa, R. T. P.; Nardo Junior, N. Efeitos de um programa multiprofissional de tratamento da obesidade no ambiente aquático em adultos com obesidade severa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, 2021.

Cercato, L.M, White, P.A.S., Nampo, F.K., Santos, M.R., Camargo, E.A. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *J Ethnopharmacol* 176, 286– 296, 2015.

Chagas, M. O.; Neves, S. M. M. Avaliação da qualidade de vida de pessoas com obesidade mórbida. *Estudos, Goiânia*, v. 42, n. 4, p. 465-479, out/dez. 2015.

Chaillou, L. L.; Herrera, H. A.; Maidana, J. F. Estudo de própolis de Santiago Del Estero, Argentina. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 24, p. 11-15, 2004.

Chait, A.; Den Hartigh, L. J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers. Cardiovasc. Med.*, 2020.

Chirinos, R.; Rogez, H.; Campos, D.; Pedreschi, R.; Larondelle, Y. Optimization of extraction conditions of antioxidant phenolic compounds from mashua (*Tropaeolum tuberosum* Ruíz & Pavón) tubers. *Separation and Purification Technology*, v. 55, p. 217-225, 2007.

Cho, A.S., Jeon, S.M., Kim, M.J., Yeo, J., Seo, K.I., Choi, M.S., Lee, M.K., 2010. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem. Toxicol* 48, 937–943.

Choi, I. et al. Anti-adipogenic activity of rutin in 3T3-L1 cells and mice fed with high-fat diet. *Biofactors*, v.26, n.4, p.273-81, 2006.

Conforti, F.; Perri, V.; Menichini, F.; Marrelli, M.; Uzunov D.; Statti, G. A.; Menichini, F., 2012. Wild Mediterranean Dietary Plants as Inhibitors of Pancreatic Lipase. *Phytotherapy Research*, v. 26, 600–604.

Costa, E.S., Hiruma-Lima, C.A., Lima, E.O., Sucupira, G.C., Bertolin, A.O., Lolis, S.F., Andrade, F.D., Vilegas, W., Souza-Brito, A.R., 2008. Antimicrobial activity of some medicinal plants of the Cerrado, Brazil. *Phytother Res.* 22, 705–707.

Costa-Machado, A. R. M.; Bastos, J. K.; Freitas, L. A. P. Dynamic maceration of *Copaifera langsdorffii* leaves: a technological study using fractional factorial design. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 23, n. 1, p. 79-85, 2013.

Da Silva, N.L.A., Miranda, F.A.A., Da Conceição, G.M., 2010. Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Sci. Plen.* 6, 1-17.

Dechakhamphu, A.; Wongchum, N. Screening for anti-pancreatic lipase properties of 28 traditional Thai medicinal herbs. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 5, p.1042 - 1045, 2015.

De Souza, S.P.; Pereira, L.L.S.; Souza, A.A.; Souza, R.V.; Santos, C.D. Study of antiobesity activity of methanolic extract of *Baccharis trimera* (Less.) DC. *Braz. J. Pharm.*, v. 93, p. 27–32, 2012.

Diaz, P., Jeong, S.C., Lee, S., Khoo, C., Koyyalamud, S.R., 2012. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants and fungi containing phenolic compounds and flavonoids, *Chin Med.* 7, 26 – 34.

Dos Santos, U. P.; Tolentino, G. S.; Morais, J. S.; Souza, K. P.; Estevinho, L. M.; Santos, E. L. Physicochemical Characterization, Microbiological Quality and Safety, and Pharmacological Potential of *Hancornia speciosa* Gomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, p. 1- 17, 2018.

Dutra, R.P.; Nogueira, A.M.C.; Marques, R.R.O.; Costa, M.C.P.; Ribeiro, M.N.S. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) em municípios da Baixada maranhense, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 4, p. 557-562, 2008. Endringer, D.C., Pezzuto, J.M., Braga, F.C., 2009. NF- κ B inhibitory activity of cyclitols isolated from *H. speciosa*. *Phytomedicine* 16, 1064-1069.

Farmacopeia Brasileira, 2019.6.ed. Brasília: Anvisa.

Ferreira, H.C., Serra, C.P., Endringer, D.C., Lemos, V.S., Braga, F.C., Cortes, S.F. Endothelium-dependent vasodilation induced by in rat superior mesenteric artery. *Phytomedicine* 14, 473-478, 2007.

Flora Brasil. *Hancornia* in Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15557>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

França, B.K., Alves, M.R.M., Souto, F.M.S., Tiziane, L., Boaventura, R.F., Guimarães, A., Jr. A.A., 2013. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *GE J Port Gastreterol* 20, 199-206.

Galleano, M., Verstraeten. S.V., Oteiza, P.I., Fraga, C.G., 2010. Antioxidant actions of flavonoids: thermodynamic and kinetic analysis. *Arch Biochem Biophys*. 501, 2330.

Gao, M.; Ma. Y.; Liu. D. Rutin Suppresses Palmitic Acids-Triggered Inflammation in Macrophages and Blocks High Fat Diet-Induced Obesity and Fatty Liver in Mice. *Pharmaceutical Research*, 2013.

Geller, F.C., Teixeira, M.R., Pereira, A.B., Dourado, L.P., Souza, D.G., Braga, F.C., Simões, C.M., 2015. Evaluation of the Wound Healing Properties of *Hancornia speciosa* Leaves. *Phytother. Res.* 29, 1887–1893.

Ghadieh, H., Smiley, Z.N., Kopfman, M.W., Najjar, M.G., Hake, M.J., Najjar, S.M., 2015. Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice. *Nutr. Metab* 12, 2-7.

Ghasemzadeh, A., Ghasemzadeh, N., 2011. Flavonoids and phenolic acids: role and biochemical activity in plants and humans. *J Med Plants Res.* 5, 6697-6703.

Gonçalves, 2016. Farmacovigilância em fitoterapia: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Maranhão.

Hinneburg, I.; Neubert, R.H. Influence of extraction parameters on the phytochemical characteristics of extracts from buckwheat (*Fagopyrum esculentum*) herb. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 53, n. 1, p. 3-7, 2005.

Hou, W.; Zhang, W.; Chen, G.; Luo, Y. Optimization of Extraction Conditions for Maximal Phenolic, Flavonoid and Antioxidant Activity from *Melaleuca bracteata* Leaves Using the Response Surface Methodology. *PLoS One*, v. 11, n. 9, e0162139, 2016.

Hsu, C.L., Wu, C.H., Huang, S.L., Yen, G.C., 2009. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. *J Agric Food Chem* 57, 425-431.

Jambocus, N. G. S et al. An Investigation into the Antiobesity Effects of *Morinda citrifolia* L. Leaf Extract in High Fat Diet Induced Obese Rats Using a ¹H NMR Metabolomics Approach. *Journal of Diabetes Research*. ID 2391592, 2016.

Jose, A. E.; Carvalho, H.H. C.; Wiest, J. M. Avaliação do efeito antibacteriano de extratos de

folhas de batata-doce (*Ipomoea batatas* L. frente a bactérias de interesse em alimentos e correlação com os compostos fenólicos. *Revista Ceres*, v. 62, n. 5, p. 421- 429, 2015.

Karahan, F.; Kulak, M.; Urlu, E.; Gözüacik, H. G.; Böyümez, T.; Şekeroğlu, N.; Doganturk, I. H. Total phenolic content, ferric reducing and DPPH scavenging activity of *Arum dioscoridis*. *Natural Product Research*, v. 29, n. 17, 1678-83, 2014.

Karar, M.G.E., Quiet, L., Rezk, A., Jaiswal, R., Rehders, M., Ullrich, M.S, Brix K., Kuhnert, N., 2016. Phenolic Profile and *In Vitro* Assessment of Cytotoxicity and Antibacterial Activity of *Ziziphus spina-christi* Leaf Extracts. *Med chem (Los Angeles)* 6, 143-156.

Kim, S.; Oh, S.; Noh Hb.; Ji, S.; Lee, S. H.; Koo, J. M.; Choi, C. W.; Jhun, H.P. In Vitro Antioxidant and Anti-*Propionibacterium acnes* Activities of Cold Water, Hot Water, and Methanol Extracts, and Their Respective Ethyl Acetate Fractions, from *Sanguisorba officinalis* L. Roots. *Molecules*, v. 23, n. 11, 3001, 2018.

Klil-Drori, A. J., Azoulay, L. & Pollak, M. N. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14, 85–99 (2017).

Lazzarotto-Figueiróa, J.; Capelezzoa, A. P.; Schindlera, M. S. Z.; Fossáa, J. F. C.; Albeny-Simõesa, D., Zanattaa, L.; Oliveira, J. V.; Dal Magro, J. Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from *Eugenia uniflora* L. Seeds. *Brazilian Journal of Biology*, v. 81, n. 2, p. 291-300, 2021.

Lim, H.H., Lee, S.O., Kim, S.Y., Yang, S.J., Lim, Y., 2013. Anti-inflammatory and antiobesity effects of mulberry leaf and fruit extract on high fat diet-induced obesity. *Exp. Biol. Med.* 238, 1160-9.

Liao, C. C. et al. Prevention of Diet-Induced Hyperlipidemia and Obesity by Caffeic Acid in C57BL/6 Mice Through Regulation of Hepatic Lipogenesis Gene Expression, p. 1-24, 2013.

Lima, M. J. S.; Da Silva, M. Y. C.; De Melo, K. R.; Chagas, B. F.; Rolim, L. A.; Neto, P. J. R.; Rosali Da Silva, M. F. Characterization of the *Libidibia ferrea* dry extract for antihyperglycemic therapy. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n.12, p. 97488- 97506, dec. 2020.

Lima, P.G; Rios, K.L.C; Hack, M.R. Avaliação da ingestão alimentar e peso corporal em ratos Wistar machos tratados com extrato aquoso de *ilex paraguariensis*. UFRGS, 2008.

Liu, F. F.; Ang, C. Y.; Springer, D. Optimization of extraction conditions for active components in *Hypericum perforatum* using response surface methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 48, n. 8, 3364-3371, 2000.

Marinho, D.G., Alviano, D.S., Matheus, M.E., Alviano, C.S., Fernandes, P.D., 2011. The latex obtained from *Hancornia speciosa* Gomes possesses anti-inflammatory activity. *J Ethnopharmacol.* 135, 530–537.

Martucci, M.E.P., De Vos, R.C.H., Carollo, C.A., Gobbo-Neto, L., 2014. Metabolomics as a

Potential Chemotaxonomical Tool: Application in the Genus *Vernonia* Schreb. PLoS ONE 9(4): e93149.

Melo, J.G., Araújo, T.A.S., Castro, V.T.N.A., 2010. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. *Molecules*, v. 15, p. 8534-42, 2010.

Migliato, K.F.; Corrêa, M.A.; Salgado, H.R.N.; Tognolli, J.O.; Sacramento, L.V.S.; Mello, J.C.P.; Giannini, M.J.S.M.; Almeida, A.M.F.; Pizzolitto, A.C. Planejamento experimental na otimização da extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. *Química Nova*, v.34, n 4, p. 695-699, 2011.

Misra, A.; Jayawardena, R.; Anoop, S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Current Obesity Reports*, 2019.

Mohamed, G.A., Sabrin R.M., Ibrahim, Ehab S., Elkhayat, Riham Salah El Dine, 2014. Natural anti-obesity agents, *Bull Fac Pharm (Cairo Univ)* 52, 269-284.

Mopuri, R.; Islam, M. S. Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 89, p. 1442–1452, 2017.

Moraes, T. de M., Rodrigues, C.M., Kushima, H., Bauab, T.M., Villegas, W., Pellizzon, C.H., Brito, A.R., Hiruma-Lima, C.A., 2008. *Hancornia speciosa*: indications of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* actions. *J Ethnopharmacol.* 120, 161–8.

Nascimento, T. V. Efeito da *Baccharis trimera* sobre as comorbidades e funções celulares de macrófagos de camundongos alimentados com dieta hiperlipídica. Campo Grande, 114 p. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2018.

Noriega, P., Röpke, C.D., Camilo, C.M., Freitas, P.C.D., Barros, S.B.M., 2005. Avaliação por análise fatorial das condições da extração do 4- nerolidilcatecol de *Pothomorpheumbellata* (L). *Miq. RevBrasCienc Farm.* 41, 261.

Noriega, P.; Mafud, D.F.; Souza, B.; Soares-scott, M.; Rivelli, D.P.; Barros, S.B.M.; Bacchi, E.M. Applying design of experiments (DOE) to flavonoid extraction from *Passiflora alata* and *P. edulis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.22, p. 119-1129, 2012.

Oliveira, E. B.; Humeau, C.; Chebil, L.; Maia, E. R.; Dehez, F.; Maigret, B.; Ghoul, M.; Engasser, J, 2009. A molecular modelling study to rationalize the regioselectivity in acylation of flavonoid glycosides catalyzed by *Candida Antarctica* lipase B. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59, 96 -105.

Oliveira, V. B., Zuchetto, M., Oliveira, C. F., Paula, C. S., Duarte, A. F. S., Miguel, M. D., Miguel, O. G., 2016. Efeito de diferentes técnicas extrativas no rendimento, atividade antioxidante, doseamentos totais e no perfil por clae-dad de *Dicksoniasellowiana* (presl.). *Hook, dicksoniaceae. Rev. Bras. Pl. Med.*, 18, 230-239.

Oludemi, T.; Barros, L.; Prieto, M. A.; Heleno, S. A.; Barreiro, M. F.; Ferreira, I. C. F. R. Extraction of triterpenoids and phenolic compounds from *Ganoderma lucidum*: optimization study using the response surface methodology. *Food & Function*, v. 9, n. 1, p. 209-226, 2018.

Ono, Y.; Hattori, E.; Fukaya, Y.; Imai, S.; Ohizumi, Y. Anti-obesity effect of *Nelumbo nucifera* leaves extract in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 106, p. 238-244, 2006.

Opas, O. P.A. D. S. Nações Unidas pedem ações urgentes para frear o aumento da fome e da obesidade na América Latina e no Caribe. 2020.
Disponível em:
<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6058> Acesso em fevereiro 2021.

Ortiz, A.M.L.; Davis, H.A.; Smith, G.T. Transactions among thinness expectancies, depression, and binge eating in the prediction of adolescent weight control behaviors. *Int J Eat Disord.*, p. 1–10, 2019.

Panchal, S.K., Poudyal, H., Arumugam, T.V., Brown, L., 2011. Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *J Nutr* 141, 1062-1069.

Pang, J.; Choi, Y. Park, T. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: Potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 476, p. 178-85, 2008.

Pang, J.; Youngshim, C; Taesun, P. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: Potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 476, p. 178-185, 2008.

Patel, K. Obesity Treatment A Focus on Pharmacotherapy of Weight Management. *Pharmacology*, v. 36, n.2, p. 121- 127, 2020.

Pereira, A.C., Pereira, A. B., Moreira, C. C., et al. *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) as a potential anti-diabetic drug. *J. Ethnopharmacol.* 161, 30-35, 2015.

Pereira, I. A. S.; Martins, F. M.; Westphal, G.; Castilho, M. M.; Nardo Junior, M. Programas multiprofissionais de tratamento da obesidade com metas de perda de peso definidas: uma revisão sistemática da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, 2021.

Picciano, M. F., Yetley, E. A., Coates, M. G., Michelle, K. L. Update on folate and human health. *Nutr. Today*, 44: 142–152, 2009.

Reis, V. H. O. T., Santee, C. M., Loubet Filho, P. S., Santos, T. G., Amianti, C., Filiu, W. F. O., Rafacho, B. P. M., Portugal, L. C., & Dos Santos, E. F. The Effects of Supplementing *Hancornia speciosa* (Mangaba) on Bowel Motility and Inflammatory Profile of Wistar Rats. *Journal of Medicinal Food*, p. 1- 8, 2019.

Rufino, M., Fernandes F., Alves, R., Brito, E.S. Free radical-scavenging behaviour of some

North-East Brazilian fruits in a DPPH system. *Food Chem.* 114: 693–695, 2009.

Samavati, V.; Lorestani, M.; Joolazadeh, S. Identification and characterization of hydrocolloid from *Cordia myxa* leaf. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 65, p. 215-21, 2014.

Santos, A.P., Rogero, M.M, Bastos, D.H., 2010. Edible plants, their secondary metabolites and antiobesogenic potential. *Recent Pat Food Nutr. Agric*, 2, 195–212.

Santos, U.P., Campos, J.F., Torquato, H.F.V., Paredes-Gamero, E.J., Carollo, C.A., Estevinho, L.M., De Picoli Souza, K., Dos Santos, E.L., 2016. Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Properties as Well as the Phenolic Content of the Extract from *Hancornia speciosa* Gomes. *PLoS One*.

Schafrenskia, K.; Postigoa, M. P.; Vitalib, L.; Mickeb, G. A., Richtera, W. E.; Chaves, E. S. Avaliação de compostos bioativos e atividade antioxidante de extratos de folhas de amoreira preta (*Morus nigra* L.) utilizando planejamento experimental. *Quimica Nova*, v. 42, n. 7, p. 736-744, 2019.

Silva, M.A.B., Melo, L.V.L., Ribeiro, R.V., Souza, J.P.M.de, Lima, J.C.S., Martins, D.T.de O., Silva, R.M.da., 2010. Levantamento etnobotânico de plantas usadas como anti-hiperlipidemia e anorexígeno pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Braz. J. Pharmacogn.* 20, 549-562.

Silva, G.C., Braga, F.C., Lima, M.P., Pesquero, J.L., Lemos, V.S., Cortes, S.F., 2011. *Hancornia speciosa* Gomes induces hypotensive effect through inhibition of ACE and increase on NO. *J Ethnopharmacol.* 137, 709–13.

Silva, T.F., Coelho, M.R., Vollú, R.E., Goulart, F.R.V., Alviano, D.S., Alviano, C.S., Seldin, L., 2011. Bacterial community associated with the trunk látex of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) grown in the northeast of Brazil. *AntonievandLeeuwenhoek*, 99, 523–532.

Silva GC, Braga FC, Lemos VS, Cortes SF (2016). Potential antihypertensive effect of leaf extract *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine.* 23 (2): 214-219.

Simões, C. O. M.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P., Mentz, L. A., Petrovick, P. R., 2016. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 7.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da UFSC.

Sonaglio, D.; Ortega, G.G.; Petrovick, P.R.; Bassani, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: Simões, C.O.M.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 7.ed. rev. ampl., primeira reimpressão. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, p. 289-326, 2016.

Souza, S. P.; Pereira, L. L. S.; Souza, A. A.; Dos Santos, C. D. Inhibition of pancreatic lipase by extracts of *Baccharis trimera* (Less.) DC., Asteraceae: evaluation of antinutrients and effect on glycosidases. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 21, p.450 - 455, 2012

Tavares et al. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura, 2010.

Tao, Y. et al. Ultrafiltration coupled with high-performance liquid chromatography and quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for screening lipase binders from different extracts of *Dendrobium officinale*. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 407, p. 6081–93, 2015.

Torres-Rêgo, M., Furtado, A.A., Bitencourt, M.A., Lima, M.C., Andrade, R.C., Azevedo, E.P., Soares, T.C., Tomaz, J.C., Lopes, N.P., da Silva-Júnior, A.A., Zucolotto, S.M., Fernandes-Pedrosa, M.F. Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). *BMC Complement Altern Med* 16, 275, 2016.

Trabulsi Filho, F.A.; Andrade, K.C.S.; Silva, E.C.; Castro, A.T.O.; Batista, M.C.A.; Ribeiro, M.N.S; Amaral, F.M.M. Estudo de padronização de extratos de *Anacardium Occidentale* L. na pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos Giardicidas*. *Cad. Pesq.*, São Luís, v. 20, 2013.

Vieira, D.; Padoani, C.; Soares, J. S.; Adriano, J.; Cechinel Filho, V.; Souza, M. M.; Bresolin, T. M. B.; Couto, A. G. Development of hydroethanolic extract of *Ipomoea pes-caprae* using factorial design followed by antinociceptive and anti-inflammatory evaluation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 23, n. 1, p. 72-78, 2013.

Wang, Z. et al. Anti-Obesity effect of the above-ground part of *Valeriana dageletiana* Nakai ex F. Maek Extract in high-fat die-induced obese C57BL/6N mice. *Nutries*, v. 9, n. 689, p. 1-15, 2017.

World Health Organization. WHO. No Title. Obesity and overweight, Anais 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 29 de novembro de 2017.

World Health Organization. WHO. Obesity and overweight, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Acesso em fevereiro 2021.

Yang CS, Suh N. Cancer Prevention by Different Forms of Tocopherols. In: Pezzuto J., Suh N. (eds) *Natural Products in Cancer Prevention and Therapy*. 2013.

Yang, J.; Lee, J.; Kim, Y. Effect of Deglycosylated Rutin by Acid Hydrolysis on Obesity and Hyperlipidemia in High-Fat Diet-Induced Obese Mice *Jinwoo Nutrients*, 12, 1539- 1549, 2020. Zgórká, G. Pressurized liquid extraction versus other extraction techniques in micropreparative isolation of pharmacologically active isoflavones from *Trifolium* L. species. *Talanta*, v. 79, n.1, p. 46-53 2009.

Zhang, F.; Yang, Y.; Su, P.; Guo, Z. Microwave-assisted extraction of rutin and quercetin from the stalks of *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. *Phytochemical Analysis*, v. 20, n. 1, p. 33-37, 2009.

4.5 Capítulo V

Avaliação da toxicidade subcrônica do tratamento oral com *Hancornia speciosa* Gomes em camundongos

Artigo a ser submetido a **Journal of Ethnopharmacology**
(ISSN: 0378-8741)

Fator de impacto: 3.690

Qualis Medicina I: A2

Avaliação da toxicidade subcrônica do tratamento oral com *Hancornia speciosa* Gomes em camundongos

Camila Arguelo Biberg^{1*}; Lucilene Amorim Silva²; Marcia Cristina Gonçalves Maciel²; Antonio Marcus de Andrade Paes³; Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹ Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Laboratório de Imunofisiologia, Universidade Federal do Maranhão.

³ Laboratório de Fisiologia Experimental, Universidade Federal do Maranhão.

*Correspondência: cabiberg@hotmail.com

Resumo

Relevância etnofarmacológica Estudos etnofarmacológicos referem *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae), popularmente conhecida como mangaba, de grande ocorrência no Brasil, como espécie vegetal nativa de uso popular na perda de peso, mas sem evidências de estudos de validação para certificação de segurança e eficácia, devendo estimular o desenvolvimento dos estudos com a espécie, com ênfase aos estudos de avaliação de toxicidade. **Objetivo** Avaliar a toxicidade subcrônica do tratamento oral com extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes (EHs) em camundongos. **Material e métodos** Camundongos Swiss foram distribuídos em 04 (quatro) grupos (n=5/grupo), administrados diariamente EHs nas doses de 5 (EHs5), 50 (EHs50) e 250 mg/kg/dia (EHs250), por via oral durante 15 dias; e o grupo controle recebeu apenas água; com análise dos parâmetros: peso, consumo de alimentos, água, sinais de toxicidade e mortalidade. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram eutanasiados e amostra de sangue foi coletada para avaliar parâmetros hematológicos e o soro para análise bioquímica. Foi feita coleta dos órgãos (baço, peritônio e medula óssea) para quantificação das células linfóides e de órgãos vitais (pulmão, coração, fígado, rins, intestino, baço e cérebro) para avaliação do peso destes e análise do aspecto microscópico (histopatológico) do fígado e rins. **Resultados** No tratamento subcrônico com EHs250 ocorreu tanto a variação ponderal do peso corporal dos animais quanto 01 (uma) morte no sétimo dia de tratamento. No grupo EHs5 ocorreu redução na contagem total de leucócitos; porém nenhuma das doses utilizadas induziu alterações na contagem diferencial; enquanto nos grupos EHs50 e EHs250 houve diminuição da quantificação das células do baço. Alterações nas análises bioquímicas foram observadas nos grupos EHs50 e EHs250, relacionadas principalmente a nefrotoxicidade e hepatotoxicidade e também alterações microscópicas significativas foram observadas no fígado e rins no grupo EHs250; bem como aumento no peso relativizado dos rins. **Conclusão** Sugere-se que o tratamento subcrônico com extratos hidroetanólicos das folhas de *Hancornia speciosa* é indicativo de toxicidade na dose de 250 mg/kg, com lesões especialmente no fígado e rins, alertando para risco ao uso indiscriminado da espécie vegetal.

Palavras-chave: *Hancornia speciosa* Gomes, mangaba, estudos de validação, segurança, perda de peso, uso popular.

Abstract

Ethnopharmacological relevance Ethnopharmacological studies refer to *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae), popularly known as mangaba, of great occurrence in Brazil, as a native plant species popularly used in weight loss, but without evidence of validation studies for safety and effectiveness certification and should stimulate the development of studies with the species, with an emphasis on toxicity assessment studies. **Aim of the study** To evaluate the subchronic toxicity of oral treatment with hydroethanolic extracts from the leaves of *Hancornia speciosa* Gomes (EHs) in mice. **Material and methods** Swiss mice were distributed in 04 (four) groups (n = 5 / group), administered daily EHs in doses of 5 (EHs5), 50 (EHs50) and 250 mg / kg / day (EHs250), orally for 15 days; and the control group received only water; with analysis of the parameters: weight, food consumption, water, signs of toxicity and mortality. After 15 days of daily treatment, the mice were euthanized and a blood sample was collected to evaluate hematological parameters and the serum for biochemical analysis. Organs were collected (spleen, peritoneum and bone marrow) for quantification of lymphoid cells and vital organs (lung, heart, liver, kidneys, intestines, spleen and brain) to assess their weight and analyze the microscopic aspect (histopathological) of the liver and kidneys. **Results** In the subchronic treatment with EHs250, both the weight variation of the animals' body weight and 01 (one) death occurred on the seventh day of treatment. In the EHs5 group there was a reduction in the total leukocyte count; however, none of the doses used induced changes in the differential count, while in groups EHs50 and EHs250 there was a decrease in the quantification of spleen cells. Changes in biochemical analyzes were observed in the EHs50 and EHs250 groups, mainly related to nephrotoxicity and hepatotoxicity and also significant microscopic changes were observed in the liver and kidneys in the EHs250 group, as well as an increase in the relative weight of the kidneys. **Conclusion** It is suggested that subchronic treatment with hydroethanolic extracts of the leaves of *Hancornia speciosa* is indicative of toxicity at a dose of 250 mg/ kg, with lesions especially in the liver and kidneys, alerting to the risk of indiscriminate use of the plant species.

Keywords: *Hancornia speciosa* Gomes, mangaba, validation studies, safety, weight loss, popular use.

1. Introdução

Espécies vegetais podem representar fonte de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos, com potencial para avançar na pesquisa e desenvolvimento (P & D), porém, o uso popular de espécies vegetais sem comprovação de eficácia e segurança pode representar riscos, dados os efeitos colaterais e/ou toxicidade. Entre as espécies referidas em vários estudos etnofarmacológicos destaca-se a espécie *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae), popularmente conhecida como mangaba (Rodrigues; Carvalho, 2001; Macedo; Ferreira, 2004; Da Silva et al., 2010a; Santos et al., 2013; Ferrão et al., 2014; Cercato et al., 2015; Penido et al., 2016), espécie nativa do Brasil, típica do cerrado brasileiro (Koch et al., 2015; Flora do Brasil, 2020).

Os estudos têm evidenciado atividade biológica contra diabetes (Cardoso et al., 2014; Pereira et al., 2015; Neto et al., 2020), hipertensão (Silva et al., 2011; Silva et al., 2016), cicatrizante (Geller et al., 2015), anti-inflamatório (Marinho et al., 2011; Torres-Rêgo et al., 2016; Dos Santos et al., 2018), antimicrobiano e antifúngico (Costa et al., 2008; Silva et al., 2010; Chagas et al., 2017), anti-*Helicobacter pylori*, gastroprotetor e antiulcerogênico (Moraes et al., 2008) e antiobesidade (Da Silva et al., 2010a; Da Silva et al., 2010b; Santos et al., 2013; Cercato et al., 2015; Dos Santos et al., 2018).

Nesse sentido, *Hancornia speciosa* é citada como promissora espécie para perda de peso, especialmente suas folhas (Pereira et al., 2015; Dos Santos et al., 2018), corroborando com dados do estudo etnofarmacológico desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), evidenciando que a decoção ou infusão das folhas foram as formas mais comuns de uso popular da espécie para tratamento da obesidade (dados não publicados). Vale enfatizar que pesquisas com metabólitos encontrados em partes das folhas da espécie como ácido cafeico e rutina, ácido clorogênico, ácido quínico (compostos fenólicos) demonstraram potencial para obesidade em animais (Hsu et al., 2009; Panchal et al., 2011; Bocco et al., 2016; Wang et al., 2017; Yang et al., 2020), além de reduzirem resistência à insulina, tolerância à glicose e perda do peso corporal de ratos (Gao; Ma; Liu, 2013; Ghadieh et al., 2015; Branco, 2019).

É importante ressaltar, ainda, que até o momento, não foram evidenciados estudos de validação para o uso da espécie, com poucos dados disponibilizados dos possíveis efeitos tóxicos desta planta (Cercato et al., 2015). Assim, para garantir a segurança da espécie no uso na perda de peso é de extrema importância desenvolver ensaios de toxicidade pré-clínicos e clínicos, entre eles a avaliação da toxicidade subcrônica (Bedrood et al., 2018). Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi avaliar a toxicidade subcrônica do tratamento oral com extrato hidroetanólico das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes em camundongos, para definir parâmetros de segurança ao uso da espécie na perda de peso.

2. Material e métodos

2.1 Coleta do material vegetal e preparo do extrato

As folhas de *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) foram obtidas por coleta manual em habitat natural, no município de Morros (latitude: -02° 51' 52" S e longitude -44° 02' 22" O), estado do Maranhão, Brasil; nos meses de setembro a novembro de 2017. A identificação botânica foi realizada no Herbário do Maranhão (MAR) sob número 9.749. E realizado o cadastro de acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional associado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), identificado pelo número nº AC40568.

O material vegetal foi, em separado, seco em estufa com circulação de ar a 38° C; seguida de trituração em moinho de facas (pó moderadamente grosso: 710 µm e a 250 µm) (Farmacopeia Brasileira, 2019). O material seco e moído das espécies, em separado, foi submetido a extração padronizada em aparelho de Soxhlet hidromódulo 1:15 (dados não publicados). O extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* (EHs) foi filtrado, concentrado em rotoevaporador, seco e liofilizado; com rendimento de 14,28%.

2.2 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos, com idade entre 8 e 9 semanas, com peso

médio de 42 g, provenientes do Biotério Central da UFMA. Os animais foram mantidos a temperatura média de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade relativa de 44 - 56%, sob ciclos normais de claro e noite de 12 horas e livre acesso a ração e água. O uso de animais foi aprovado pela Comissão de Ética sobre o uso de animais (CEUA), com processo 23115.007168/2016-20.

2.3 Avaliação da toxicidade subcrônica de *Hancornia speciosa*

Os animais foram pesados e distribuídos em 04 (quatro) grupos experimentais ($n=5/\text{grupo}$) e tratados por gavagem, diariamente, durante 15 dias com água no grupo controle (CTRL) ou EHs nas doses de 5 (EHs5), 50 (EHs50) e 250 (EHs250) mg/kg de peso corporal, dissolvido em tampão fosfato-salino (PBS), com administração de 500 μL a cada animal (Pereira et al., 2010). Para cada grupo foram oferecidos 250 g de alimento e 350 mL de água filtrada, a cada 3 dias, com registro desse consumo e observação dos animais até 15 dias após início do tratamento. Nesse período, os seguintes parâmetros foram monitorados: consumo de alimentos, água, sinais de toxicidade e mortalidade. Os camundongos foram pesados em balança digital antes do desenvolvimento do experimento (P_i = peso inicial) e após os 15 dias de tratamento (P_f = peso final). A variação ponderal foi obtida pela diferença entre P_f e P_i (Pereira et al., 2010).

2.4 Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos

Após 15 dias do tratamento, os animais foram pesados, em seguida anestesiados com cloridrato de xilazina (Rompum®) (10 mg/kg) e cloridrato de ketamina (Vetanarcol®) (100 mg/kg) intraperitoneal, para coleta de amostra de sangue, coletada do plexo retro orbital. Do sangue total foi realizada a contagem global de leucócitos em câmara de Neubauer e a contagem diferencial em lâmina com coloração panótica, ambos utilizando microscópio ótico de luz comum. E a análise bioquímica foi realizada no soro centrifugado a 1500 rpm/10min., para determinação da concentração de glicose (GLI), ureia (URE), creatinina (CREA), aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina (FAL), gama glutamiltranspeptidase (GGT), colesterol total (COL) e triglicerídeos (TRI), em equipamento automatizado Analyser BA400 (BioSystems®).

2.5 Necropsia dos órgãos

Após coleta do sangue os animais foram eutanasiados com altas doses de anestésicos (150 mg/kg cloridrato de ketamine-Vetanarcol®, e 120 mg/kg cloridrato de xilazina-Rompum®) (Oliveira et al., 2019), para remoção dos órgãos: pulmão, coração, fígado, rins, intestino, baço e cérebro. Todos os órgãos foram pesados e o peso relativo do órgão (peso do órgão como proporção do peso corporal total de cada animal) foi calculado e comparado com o valor do controle; e submetidos a análise macroscópica. A avaliação do aspecto microscópico (histopatológico) foi realizado no fígado e rins, fixado em 10% formalina e colocado em parafina, para posterior análise histopatológica. Foram obtidas secções de 5 μm de diâmetro e corado com hematoxilina eosina.

2.6 Células do lavado peritoneal, medula óssea e baço

Órgãos como baço, peritônio e medula óssea foram utilizados para quantificação do número de células linfóides. A cavidade peritoneal dos animais foi lavada com 5 mL de PBS

estéril e a suspensão celular obtida por aspiração com seringa e agulha. As células da medula óssea foram obtidas por perfusão do fêmur com 1 mL de PBS e uma parte do baço pesada e triturada em 1 mL de PBS, o material obtido foi colocado em tubos de polipropileno com fundo cônico (Costar®). Após a coleta, 90 µL das suspensões celulares foram fixadas e coradas em 10 µL de uma solução contendo 0,05% de cristal violeta diluído em ácido acético 30% em tubos tipo eppendorf. As células foram contadas em câmara de Neubauer com auxílio de um microscópio ótico de luz comum.

2.7 Análises estatística

Os resultados foram analisados com auxílio do *software GraphPadPrism*, versão 5.0, pela análise de variância unidirecional (ANOVA) seguida do teste de Kruskal Wallis, utilizando $p \leq 0,05$ como nível de significância. Dados foram expressos com média \pm erro padrão da média (E. P.M) de 5 animais por grupo.

3 Resultados

3.1 Efeito do tratamento oral na variação ponderal do peso corporal, consumo de água e alimentos, e mortalidade

A administração do EHS nas doses de 5 e 50 mg/Kg não alterou a variação ponderal de massa dos camundongos tratados frente ao seu respectivo controle, já no grupo tratado na dose 250 mg/Kg observou-se diminuição de peso corporal (Tabela 1). Não houve alteração no consumo de água, mas alterou o consumo de alimentos no grupo EHS5 (Tabela 2).

No 7º dia de tratamento dos animais com extrato de *Hancornia speciosa* observou-se a morte de um camundongo no grupo tratado EHS250.

Tabela 1. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes sobre variação ponderal da massa corpórea (peso final-peso inicial)

Variação ponderal	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250
Peso (g)	0,68 \pm 0,66	1,86 \pm 1,11	1,7 \pm 1,22	-2,02 \pm 0,79*

Camundongos Swiss (n = 5/ grupo) receberam EHS nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Os dados são expressos como média \pm E.P.M. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

Tabela 2. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes sobre consumo de água (mL) e alimento (g)

Consumo	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250
Água (mL)	204,4 \pm 5,5	243 \pm 18,6	234 \pm 16,5	197,5 \pm 1,7
Alimento (g)	115,7 \pm 3,1	126,5 \pm 6,5	126,1 \pm 5,6	100,2 \pm 8,9

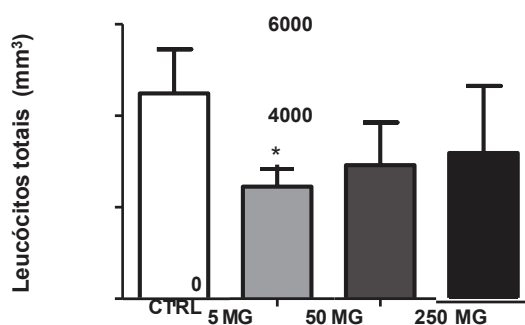
Camundongos Swiss (n = 5/ grupo) receberam EHS nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Os dados são expressos como média \pm E.P.M.

3.2 Efeito do tratamento oral nos parâmetros hematológicos e bioquímicos

Em relação a análise hematológica, foi observada alteração estatística significativa na contagem de leucócitos totais apenas dos camundongos tratados com EHS na dose de 5 mg/Kg

em relação ao grupo controle (Figura 1). E quanto a contagem diferencial dos leucócitos não houve alteração (Tabela 3).

Figura 1. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes sobre parâmetros hematológicos. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram eutanasiados e o sangue coletado para realizar a contagem de leucócitos totais (mm^3)



Camundongos Swiss ($n = 5$ / grupo) receberam EHs nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Os dados são expressos como média \pm E.P.M. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

Tabela 3. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes sobre parâmetros hematológicos. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram eutanasiados e o sangue coletado para realizar a contagem diferencial de células sanguíneas

Parâmetros hematológicos	CTRL	EHs5	EHs50	EHs250
Neutrófilos	45,6 \pm 4,4	42,8 \pm 1,0	42,2 \pm 1,7	36,75 \pm 2,0
Linfócitos	54,4 \pm 4,4	57,2 \pm 1,0	57,8 \pm 1,7	63,75 \pm 2,0

Camundongos Swiss ($n = 5$ / grupo) receberam EHs nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Os dados são expressos como média \pm E.P.M.

E após os 15 dias de tratamento, houve aumento da enzima AST e alteração da uréia nos grupos de doses de 50 e 250 mg/kg. Houve ainda redução da creatinina no grupo EHs250; não sendo diferenças estatisticamente significantes nos demais parâmetros bioquímicos (Tabela 4). Não foi possível analisar GGT, pois os valores foram inferiores ao detectável no equipamento.

Tabela 4. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes nos parâmetros bioquímicos séricos de camundongos

Parâmetros	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250
GLI (mg/dL)	158 ± 12,7	169,2 ± 15,6	185,4 ± 8,2	168 ± 17,1
URE (mg/dL)	58 ± 2,6	60,8 ± 1,3	67 ± 0,9*	50 ± 1,0*
CREA (mg/dL)	0,11 ± 0,009	0,09 ± 0,01	0,10 ± 0,009	0,08 ± 0,005*
AST (IU/L)	82,9 ± 2,9	82,1 ± 3,8	96,0 ± 4,1*	99,6 ± 2,4*
ALT (IU/L)	17,5 ± 2,2	18,1 ± 0,9	20,1 ± 1,0	22,6 ± 0,7
COL (mg/ dL)	102,8 ± 9,3	93,2 ± 4,6	106,6 ± 2,3	101,3 ± 2,6
TRI (mg/ dL)	199,2 ± 12,2	199,7 ± 5,4	228,7 ± 16,0	212,6 ± 17,8
FAL (mg/ dL)	50,3 ± 7,2	52,2 ± 5,7	57,5 ± 3,4	64,9 ± 6,8

Camundongos Swiss (n = 5/ grupo) receberam EHs nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Os dados são expressos como média ± E.P.M. * p < 0,05 em relação ao grupo controle.

3.3 Efeito do tratamento oral na necropsia dos órgãos e na celularidade

Não houve alterações macroscópicas nos órgãos analisados, entretanto pode-se observar alterações microscópicas no fígado, como lesão tecidual no grupo tratado EHs 250 quando comparado ao grupo CTRL e infiltrado no grupo tratado EHs50 quando comparado ao EHs5 (Tabela 5) e nos rins alteração significativa quanto ao edema no grupo tratado EHs250 comparado ao CTRL e ao grupo EHs5 (Tabela 6).

Tabela 5. Análise histopatológica do fígado de camundongos que receberam tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes por gavagem nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg. O controle recebeu apenas água

Parâmetros analisados ^a	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250
Infiltrado	1,2 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1 ± 0 [#]	1,25 ± 0,5
Necrose	0	0	0	0
Lesão Tecidual	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,4	2 ± 0	2,75 ± 0,5 [#]
Esteatose	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5	2 ± 0,7	2,25 ± 0,5
Edema	1,2 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,75 ± 0,5

(a) As alterações teciduais foram pontuadas como: 0 para ausente, 1 para escasso, 2 para moderado e 3 para intenso. Os dados representam a média ± E.P.M. de 5 animais por grupo. (*) p < 0,05 em relação ao grupo controle. (#) p < 0,05 em relação ao grupo 5mg/kg.

Tabela 6. Análise histopatológica do rim de camundongos que receberam tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes por gavagem nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg. O controle recebeu apenas água

Parâmetros analisados ^a	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250
Infiltrado	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,5
Necrose	0	0	0	0
Lesão Tecidual	0,8 ± 0,8	0,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,75 ± 0,5
Edema	0	0	1 ± 0,7	1,75 ± 0,5 [#]
Hemorragia	0	0	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5

(a) As alterações teciduais foram pontuadas como: 0 para ausente, 1 para escasso, 2 para moderado e 3 para intenso. Os dados representam a média ± E.P.M. de 5 animais por grupo. (*) p < 0,05 em relação ao grupo controle. (#) p < 0,05 em relação ao grupo 5mg/kg.

Houve alterações significativas no peso de alguns órgãos, especialmente no intestino, rins e pulmão, mas isso não foi observada com todas as doses e quanto ao peso relativo do órgão, observou-se diminuição no peso do intestino nas doses de 50 e 250 mg/kg, nos rins aumento do peso na dose de 250 mg/kg e do pulmão aumento do peso nas dose de 50 e 250 mg/kg, quando comparados ao controle (Tabela 7).

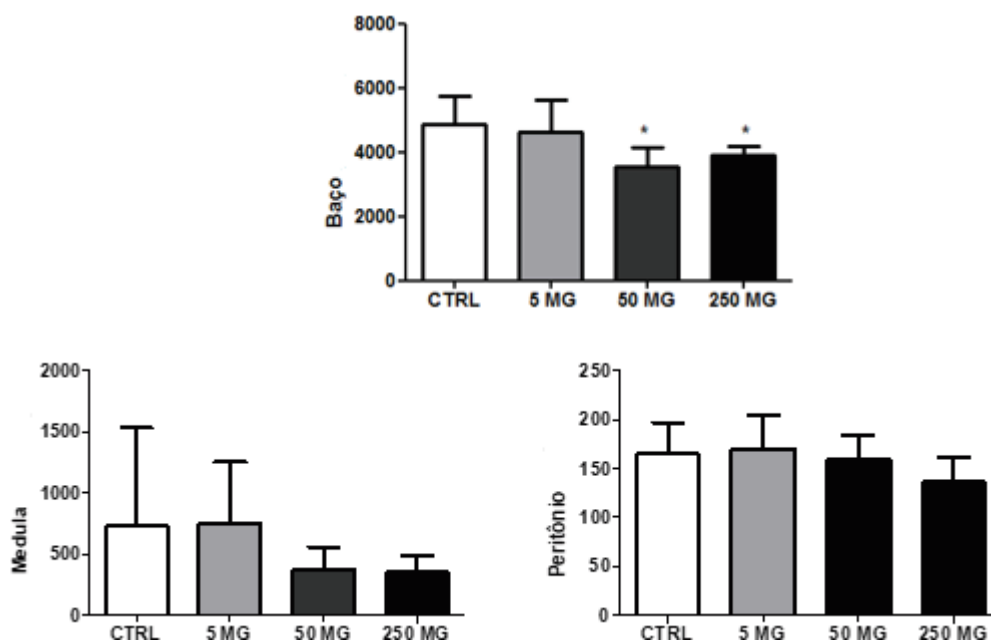
Tabela 7. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes sobre órgãos vitais de camundongos

	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250	CTRL	EHS5	EHS50	EHS250
	Peso órgãos (g)				Peso órgãos relativizados (g por 100g peso)			
Baço	0,50± 0,5	0,40± 0,29	0,30± 0,0	0,30±0,08	0,01± 0,01	0,01± 0,01	0,006± 0,000	0,007± 0,002
Intestino	1,36± 0,4	1,06± 0,09	0,82± 0,1*	0,82±0,09*	0,03± 0,01	0,02± 0,00	0,018± 0,002***	0,019± 0,002***
Fígado	2,42± 0,1	2,92± 0,46*	2,70± 0,3	2,60± 0,35	0,05± 0,01	0,07± 0,01	0,062± 0,010	0,062± 0,011
Rins	0,74± 0,1	0,86± 0,11*	0,88± 0,1*	0,80± 0,08	0,01± 0,00	0,02± 0,00	0,019± 0,003	0,020± 0,002***
Pulmão	0,20± 0,1	0,28± 0,08	0,30± 0,1	0,35± 0,05	0,004± 0,00	0,01± 0,00	0,006± 0,002*	0,008± 0,001***
Cérebro	0,48± 0,0	0,46± 0,05	0,48± 0,1	0,45± 0,05	0,01± 0,00	0,01± 0,00	0,010± 0,002	0,010± 0,001
Coração	0,28± 0,1	0,26± 0,05	0,24± 0,1	0,25±0,05	0,006± 0,00	0,01± 0,00	0,005± 0,001	0,005± 0,002

Camundongos Swiss (n = 5/ grupo) receberam EHs nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Os dados são expressos como média ± E.P.M. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001 em

Houve aumento no número de células do baço em EHs50 e EHs250. Entretanto no número de células na medula óssea não houve diferença estatística; nem diferença no número de células peritoneais dos grupos tratados com EHs quando comparados ao grupo controle (Figura 2).

Figura 2. Efeito do tratamento oral subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes sobre a celularidade nos órgãos linfoides e cavidade peritoneal. Após 15 dias de tratamento diário, os camundongos foram eutanasiados e quantificado o número de células do baço ($\times 10^7$ / mL), medula óssea ($\times 10^6$ / mL) e peritônio ($\times 10^6$ / mL)



Camundongos (Swiss) (n = 5/ grupo) receberam EHs nas doses de 5, 50 e 250 mg/ kg por gavagem diária por 15 dias. O controle recebeu apenas água. Dados representam média \pm E.P.M de 5 camundongos/grupo. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

4. Discussão

A espécie vegetal *Hancornia speciosa* tem sido amplamente referida em estudos etnobotânicos, utilizada pela população para perda de peso entre outras finalidades, no entanto, estudos que validem a segurança do seu uso são escassos e se fazem necessários, isso porque as espécies vegetais podem apresentar toxicidade e levar riscos a população (Da Silva et al., 2010; Cercato et al., 2015; Penido et al., 2016).

Os resultados obtidos na presente pesquisa sugerem que o tratamento subcrônico com extrato hidroetanólico das folhas de *Hancornia speciosa* apresenta indícios de toxicidade especialmente na dose de 250 mg/kg/dia.

Em estudos de toxicidade subcrônica e crônica, os sinais de toxicidade sistêmica são definidos a partir da redução na massa corporal dos animais experimentais (Tofovic; Jackson, 1999; Raza et al., 2002; Wang et al., 2019). Além da redução do desenvolvimento ponderal, a toxicidade sistêmica se manifesta através da redução nos consumos de água e ração, alterações de comportamento, apatia e má condição da pelagem, como a presença de piloereção (Mello, 2001), e ainda segundo Wang et al. (2019) sinais de toxicidade, incluindo tempo de início, intensidade, duração dos sintomas toxicológicos e mortalidade. Nesse estudo de toxicidade subcrônica do extrato de *Hancornia speciosa* foi observado no grupo tratado com o EHs na dose de 250 mg/kg alteração com relação a variação ponderal do peso corporal após 15 dias de tratamento, no entanto não foram observadas alterações no consumo final de

água e alimento, e não foi demonstrada alterações comportamentais ou sinais clínicos de toxicidade como, piloereção, sialorreia, tremor, ereção da cauda, convulsão ou movimentos estereotipados, em nenhuma das nas doses de EHs avaliadas (5, 50 e 250 mg/kg). Entretanto, uma morte foi registrada no 7º dia de tratamento no grupo EHs250.

Para investigar os principais aspectos de toxicidade subcrônica avaliamos a celularidade total e diferencial nos órgãos linfóides e no sangue, assim como a interferência do EHs no perfil bioquímico e as possíveis lesões em órgãos vitais como fígado e rim a partir da análise histopatológica, sendo que alterações nesses parâmetros representam sinais relevantes de toxicidade (González and Silva, 2003). A partir das análises aplicadas constatamos que o EHs não alterou a contagem diferencial de leucócitos em nenhum dos grupos tratados, mas na dose de 5 mg/kg levou a uma diminuição da contagem total de leucócitos dos animais desse grupo.

Quanto aos parâmetros bioquímicos observou-se aumento na concentração sérica da enzima hepática AST nos grupos tratados EHs50 e EHs250, o que pode sugerir uma possível hepatotoxicidade. O dano hepático está associado, entre outros, ao aumento dos níveis séricos de muitos compostos bioquímicos marcadores (como: AST, FAL, bilirrubinas, triglicérides e colesterol) (Subramaniam et al., 2015; Brown, 2017; Wang et al., 2019). A literatura confirma que as análises enzimáticas hepáticas têm sido utilizadas como sinais de lesão tecidual e toxicidade (Adegoke; Gbadegesin; Odunola, 2017; Wang et al., 2019). Fato que corrobora com a lesão hepática observada no grupo tratado com a dose de 250 mg/kg através da análise histológica, mostrando possível indicador de toxicidade subcrônica (Sulaiman et al., 2014). No entanto, não houve diferença estatística com relação ao peso relativizado do fígado.

Em relação aos biomarcadores renais, observou-se alteração pontual nos níveis de creatinina no grupo EHs250 e alterações significativas da uréia nos grupos tratados EHs50 e EHs250, aumento significativo do peso relativizado do órgão no grupo EHs250, ratificando com a análise histológica que também constatou edema renal no grupo EHs250, sugerindo possível nefrotoxicidade; condição que leva a diminuição da função renal, com acúmulo de água e eletrólitos nos rins (Singh; Prakash, 2011; Rad; Mohebbati; Hosseinian, 2017).

A avaliação dos parâmetros bioquímicos descreve o perfil metabólico dos animais submetidos à toxicidade, além de indicar quais órgãos, tecidos e até mesmo qual a parte do metabolismo do animal está sendo afetado (Abdel-Barry, 2000). Quanto aos níveis séricos de glicose, colesterol e triglicérides não sofreram alteração pelo tratamento com EHs.

O fígado é normalmente o órgão mais afetado devido sua posição anatômica e importância funcional, a hepatotoxicidade pode ser definida como dano hepático provocada pelo uso de fármacos, produtos à base de plantas ou qualquer substância que conduz à alteração das provas hepáticas (Subramaniam et al., 2015; Ahsan et al., 2009; Seif, 2016). E o rim é o segundo órgão mais afetado por substâncias, atuando como uma rota obrigatória de eliminação de drogas, no qual poderá haver acúmulo de compostos tóxicos, com consequente nefrotoxicidade (Singh; Prakash, 2011; Alencar et al., 2013; Souza, 2013). A toxicidade renal induzida por espécies vegetais pode ser evidenciada por defeitos na função tubular, hipertensão sistêmica, necrose renal e distúrbios hidroeletrólíticos (Vivekanand Jha, 2010).

Quanto a celularidade, o número de células da medula óssea não foi alterado, sugerindo que não possui efeito estimulante do EHs sobre as células hematopoiéticas. O número de células peritoniais também não sofreu alteração. Por outro lado, houve diminuição do número de células do baço nos grupos EHs50 e EHs250, entretanto, não houve alterações significativas com relação ao peso relativo do baço. Sinais de imunotoxicidade podem se expressar pela alteração da análise da celularidade e também do peso relativo de órgãos linfóides como timo, baço e linfonodos (Suttie, 2006; Mattos, 2014).

Em conclusão, o tratamento subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das

folhas de *Hancornia speciosa* em modelo *in vivo* induziu alterações significativas em diferentes parâmetros, especialmente no fígado e rins, na dose de 250 mg/kg/dia; que podem estar relacionados a possível toxicidade hepática e renal. Observou-se ainda uma morte no grupo EHs250. Sugerindo que o extrato hidroetanólico das folhas de *Hancornia speciosa* pode indicar toxicidade, principalmente na dose de 250 mg/kg, ratificando o risco ao uso indiscriminado da espécie vegetal. Vale enfatizar que nossos resultados sugerem a necessidade de estudos mais aprofundados de toxicidade, para uma provável exclusão ou não da espécie no desenvolvimento de fitoterápicos, e que deve-se estimular como alternativa estudos de bioprospecção com substâncias isoladas, visando possível fitofármaco.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse em relação à publicação deste artigo.

Contribuições dos autores

Camila Arguelo Biberg-Maribondo desenvolveu a pesquisa. Lucilene Amorim realizou a análise histopatológica. Marcia Cristina Gonçalves Maciel realizou a análise estatística e revisão do trabalho. Antonio Marcus de Andrade Paes e Flavia Maria Mendonça do Amaral orientaram e revisaram o artigo.

Reconhecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq), Coordenação de Melhoramento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Maranhão (FAPEMA) e Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pelo apoio financeiro e reconhecem todos os participantes por seu valioso tempo e compromisso com este estudo.

Referências

- Abdel-Barry, JA; Al-Hakiem, M.H.H. Acute intraperitoneal and oral, toxicity of the leaf glycosidic extract of *Trigonellafoenum graecumin* mice. *Journal of Ethnopharmacology* (70), 65-68, 2000.
- Adegoke AM, Gbadegesin MA, Odunola OA. Methanol extract of *Adansonia digitata* leaf protects against sodium arsenite-induced toxicities in male Wistar rats. *Pharm Res.*, v. 9, p. 7 – 11, 2017.
- Ahsan R, Islam M, Bulbul JI, Musaddik A, Haque E. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Eur J Sci Res*, v. 37, n. 2, p. 302–310, 2009.
- Alencar MVOB, Silva MBS, Paz MFCJ, Moraes GP, Nunes AT, Cavalcante AACM. Genotoxicidade e Nefrotoxicidade da *Morinda citrifolia* em Estudos Pré-Clínicas: Riscos à Saúde Pública. *Centro Universitário Uninovafapi – Revista Interdisciplinar*, 6(1): 1-8, 2013.

Bedrood; Rameshrad; Hosseinzadeh. Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): A review, 2018.

Bocco, B. M. et al. Combined treatment with caffeic and ferulic acid from *Baccharis uncinella* C. DC. (Asteraceae) protects against metabolic syndrome in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 49, n. 3, p. 1-7, 2016.

Branco, M. B. D. C. Potencial terapêutico do ácido cafeico no tratamento da obesidade e em cultivo celular de pré- adipócitos 3T3-L1. Fortaleza, 84 p. Tese de doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, 2019.

Brown, A. C. Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology*, 107: 472-501, 2017.

Cardoso LM, Reis BL, Oliveira DS, Pinheiro-Sant'Ana HM (2014). Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes) from the Brazilian Cerrado: Nutritional value, carotenoids and antioxidant vitamins. *Fruits*. 69 (2): 89–99.

Cercato, L.M., White, P.A.S., Nampo, F.K., Santos, M.R., Camargo, E.A. 2015. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *J Ethnopharmacology* 176, 286- 296.

Chagas, M. B. O.; Dos Santos, I. P.; Da Silva, L. C. N.; Correia, M. T. S.; De Araújo, J. M.; Cavalcanti, M. S.; Lima, A. L. M. Antimicrobial Activity of Cultivable Endophytic Fungi Associated with *Hancornia Speciosa* Gomes Bark. *The Open Microbiology Journal*, 11, p. 179-188, 2017.

Costa ES, Hiruma-Lima CA, Lima EO, Sucupira GC, Bertolin AO, Lolis SF, AndradeFD, Vilegas W, Souza-Brito AR (2008). Antimicrobial activity of some medicinal plants of the Cerrado, Brazil. *Phytother Res*. 22 (5): 705–707.

Da Silva, M.A.B, Melo, L.V.L, Ribeiro, R. V., De Souza, J.P.M., Lima, J.C.S., Martins, T.B.O, Da Silva, R. M 2010a. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, n.4, p. 549-562.

Da Silva NLA, Miranda FAA, Da Conceição GM 2010b. Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de proteção ambiental municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Sci. Plen*. 6: 1–17.

Dos Santos, U. P.; Tolentino, G. S.; Morais, J. S.; Souza, K. P.; Estevinho, L. M.; Santos, E. L. Physicochemical Characterization, Microbiological Quality and Safety, and Pharmacological Potential of *Hancornia speciosa* Gomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, p. 1- 17, 2018.

Farmacopeia Brasileira, 2019.6.ed. Brasília: Anvisa.

Ferrão BH, Oliveira HB, Molinari RF, Teixeira MB, Fontes GG, Amaro MOF, Rosa MB, Carvalho CA (2014). Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritópolis, MG, Brasil. *Ciência e Natura*. 36 (ed. especial): 321–334.

Flora Brasil. *Hancornia* in Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15557>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

Gao, M.; Ma, Y.; Liu, D. Rutin Suppresses Palmitic Acids-Triggered Inflammation in Macrophages and Blocks High Fat Diet-Induced Obesity and Fatty Liver in Mice. *Pharmaceutical Research*, 2013.

Ghadieh H, Smiley ZN, Kopfman MW, Najjar MG, Hake MJ, Najjar SM. Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice. *Nutr. Metab.* 12 (19), p. 2-7, 2015.

Geller FC, Teixeira MR, Pereira AB, Dourado LP, Souza DG, Braga FC, Simões CM (2015). Evaluation of the Wound Healing Properties of *Hancornia speciosa* Leaves. *Phytother. Res.* 29 (1): 1887–1893.

Gonzalez, F.H.D.; Silva, S.C. Introdução à bioquímica clínica veterinária. Porto Alegre: UFRGS, 2003. P 179- 198.

Hsu CL, Wu CH, Huang SL, Yen GC. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. *J. Agric. Food Chem.* 57 (2): 425-431, 2009.

Jahn, A.I., Günzel, P.K.H. 1997. The value of spermatology in male reproductive toxicology: do spermatologic examinations in fertility studies provide new an additional information relevant for safety assessment? *Reproductive Toxicology* 11, 171- 178.

Koch I, Rapini A, Simões AO, Kinoshita LS, Spina AP, Castello ACD. Apocynaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015.

Kristanc, L.; Kreft, S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II: Plants with hepato-, neuro-, nephro- and immunotoxic effects. *Food and Chemical Toxicology*, 2016.

Macedo M, Ferreira AR (2004). Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso - Brasil. *Rev. Bras. Farmacogn.* 14 (Suppl): 45-47.

Mattos, M.I.S.. Avaliação dos potenciais efeitos de toxicidade sub-aguda, de teratogenicidade e imunotoxicidade de *Cynara scolymos* (alcachofra): estudo em ratos. São Paulo, 124p. Tese de doutorado em Patologia Experimental e Comparada, Universidade São Paulo, 2014.

Marinho DG, Alviano DS, Matheus ME, Alviano CS, Fernandes PD (2011). The latex obtained from *Hancornia speciosa* Gomes possesses anti-inflammatory activity. *J Ethnopharmacol.* 135 (2): 530–537.

Mello, F. B. Estudo dos efeitos de *Lantana camara* (Verbenaceae) sobre a fertilidade e reprodução de ratos. Porto Alegre, 120p. Dissertação de mestrado em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do rio Grande do Sul, 2001.

Moraes T de M, Rodrigues CM, Kushima H, Bauab TM, Villegas W, Pellizzon CH, Brito AR, Hiruma-Lima CA (2008). *Hancornia speciosa*: indications of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* actions. J Ethnopharmacol. 120 (2): 161-168.

Neto, L. S.; Moraes-Souza, R. Q.; Soares, T. S.; Pinheiro, M. S.; Leal-Silva, T.; Hoffmann, J. C.; Américo, M. F.; Campos, K. E.; Damasceno, D. C.; Volpato, G. T. A treatment with a boiled aqueous extract of *Hancornia speciosa* Gomes leaves improves the metabolic status of streptozotocin-induced diabetic rats. BMC Complementary Medicine and Therapies, 20, 114, p. 1- 8, 2020.

Panchal SK, Poudyal H, Arumugam TV, Brown L (2011). Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. J. Nutr. 141 (4): 1062-1069.

Penido AB, Morais SM, Ribeiro AB, Silva AZ (2016). Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern, Brazil. Acta Amaz. 46 (4): 345-354.

Pereira, W. S.; Ribeiro, B. P.; Sousa, A. I. P.; Serra, I. C. P. B.; Mattar, N. S.; Fortes, T. S.; Reis, A. S.; Silva, L. A.; Barroqueiro, E. S. B.; Guerra, R. N. M.; Nascimento, F. R. F. Evaluation of the sub chronic toxicity of oral treatment with *Chenopodium ambrosioides* in mice. Journal of Ethnopharmacology, v. 127, p.602-605, 2010.

Pereira AC, Pereira AB, Moreira CC, Botion LM, Lemos VS, Braga FC, Cortes SF (2015). *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) como uma potencial droga anti-diabética, J. Ethnopharmacol, 2015.

Rad, A.K.; Mohebbati, R.; Hosseinian, S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. Iranian Journal of Kidney Diseases, v. 11, n. 3, 2017.

Raza, M., Al-Shabanah, A.O., El- Hadiyah, T. M., Al- Majed, A. A. 2002. Effect of prolonged vigabatrin treatment on hematological and biochemical parameters in plasma, liver and kidney of Swiss albino mice. Sciences Pharmaceutical, 70, 135-145.

Rodrigues VEG, Carvalho DA (2001). Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do cerrado na região do Alto Rio Grande - Minas Gerais. Ciên. e Agrotec. 25 (1): 102-123.

Santos ACB, Silva MAP, Santos MAF, Leite TR (2013). Levantamento etnobotânico, químico e farmacológico de espécies de Apocynaceae Juss. ocorrentes no Brasil. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 15 (3): 442-458.

Seif, H.S.A. Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal plants. Beni-suef university Journal of basic and applied sciences, v. 5, p. 134–146, 2016.

Silva GC, Braga FC, Lima MP, Pesquero JL, Lemos VS, Cortes SF (2011). *Hancornia speciosa* Gomes induces hypotensive effect through inhibition of ACE and increase on NO. *J Ethnopharmacol.* 137 (1): 709–713.

Silva GC, Braga FC, Lemos VS, Cortes SF (2016). Potential antihypertensive effect of leaf extract *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine.* 23 (2): 214-219.

Singh, N.P, Prakash, A. Nephrotoxic potential of herbal drugs. *JIMSA*, 24(2): 79-81, 2011.
Souza, A.F.M. Hepatotoxicidade por Chás. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*, 30(1): 06-47, 2013.

Subramaniam S, Khan HBH, Elumalai N, Lakshmi SYS. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of whole plant of *Andrographis paniculata* against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Comp Clin Path*, v.24, p. 1–7, 2015.

Sulaiman, M. O. K.; Ahmed, M. W.; Simisade, O. T.; Idris, O. A.; Faridat, I. Z.; Temitope, A. A.; Azido, N.; Oluyomi, S. A. Antimicrobial and toxic potential of aqueous extracts of *Allium sativum*, *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* in Wistar rats. *Journal of Taibah University for Science, Holanda*, v. 8, p. 8315-8322, 2014.

Suttie, A.W. Histopathology of the spleen. *Toxicology, Pathology*, v.34, n.5, p.466-503, 2006.
Tofovic, S.P., Jackson, E.K. 1999. Effects of long-term caffeine consumption on renal function in spontaneously hypertensive heart fail ureprone rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 33,360- 366.

Torres-Rêgo M, Furtado AA, Bitencourt MA, Lima MC, Andrade RC, Azevedo EP, Soares TC, Tomaz JC, Lopes NP, da Silva-Júnior AA, Zucolotto SM, Fernandes-Pedrosa MF (2016). Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae),” *BMC Complementary and Alternative Medicin.* 16: 275.

Vivekanand JHA. Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrology*, v. 15, p. 10–17, 2010.

Wang, Z. et al. Anti-Obesity effect of the above-ground part of *Valeriana dageletiana* Nakai ex F. Maek Extract in high-fat die-induced obese C57BL/6N mice. *Nutries*, v. 9, n. 689, p. 1-15, 2017.

Whang, Y., Wanga, H., Zhanga, L., Zhanga, Y., Shengc, Y., Denga, G., Lia, S., Caoa, N., Guana, H., Chenga, X., Wanga, C. Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of *Peganum harmala* Linn: A 28-day study in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 238, 2019.

Yang, J.; Lee, J.; Kim, Y. Effect of Deglycosylated Rutin by Acid Hydrolysis on Obesity and Hyperlipidemia in High-Fat Diet-Induced Obese Mice *Jinwoo Nutrients*, 12, 1539- 1549, 2020.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo etnofarmacológico, que fundamenta a nossa proposta de validação de espécies vegetais empregadas popularmente na perda de peso em São Luis, Maranhão, permitiu evidenciarmos que, embora o estudo tenha sido realizado em população não tradicional de área urbana, ocorre alta prevalência do uso de plantas na amostra de faixa etária mais baixa e nível de escolaridade mais elevado, o que pode estar relacionado ao objeto do estudo que é investigação de recurso para perda de peso, indicando que a mesma é um desejo de todos, não só de pessoas obesas ou com sobrepeso, mas a população em geral, sinalizando para uso indiscriminado de plantas, expondo, assim, a população a riscos.

A preservação ou resgate do conhecimento popular de plantas como alternativa e/ou complemento para perda de peso, com identificação de espécies vegetais nativas e exóticas, com evidências de toxicidade, demonstra a necessidade de priorizar medidas, tanto no setor público como no setor privado, visto que este conhecimento tradicional sobre plantas com fins medicinais não é isento de riscos e perigos; sugerindo-se, assim, ações educativas efetivas de Farmacovigilância em Fitoterapia junto à população e autoridades competentes no sentido de divulgação dos riscos inerentes a utilização destas espécies vegetais, dado aos possíveis efeitos adversos intrínsecos e extrínsecos decorrentes do uso de material vegetal sem estudo de validação, logo sem certificação de segurança, eficácia e qualidade.

Os estudos de revisão que alicerçam nossa pesquisa permitiram constatar que dentre as espécies vegetais mais referidas de uso popular na perda de peso, a saber: *Annona muricata* L., *Baccharis trimera* (Less) DC, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Cynara scolymus* L. e *Hancornia speciosa* Gomes; embora apresentem alguns parâmetros de eficácia e segurança terapêutica para possível uso como alternativa e/ou complemento terapêutico no sobrepeso, obesidade e/ou suas comorbidades; tais estudos ainda não são conclusivos, logo não permitem validar tal uso.

Nesse sentido, enfatizamos que os estudos de validação, de âmbito inter e multidisciplinar, devem ser estimulados, para definição de parâmetros de eficácia, segurança e qualidade ao uso, o que deve estimular continuidade dos estudos, na perspectiva de obter bioprodutos.

Com o estudo de padronização de *Hancornia speciosa* Gomes, espécie selecionada por ser amplamente empregada na perda de peso e de grande ocorrência local, verificamos que procedimentos extrativos e relação de hidromódulo são variáveis que influenciam na qualidade

dos extratos, na inibição da atividade da lipase pancreática e extrativo de substâncias químicas com propriedade antiobesidade; o que evidencia a representatividade dos estudos de padronização de extratos vegetais, estimulando, assim, a continuidade dos estudos com a espécie a serem realizados com extrato padronizado.

Na perspectiva de continuidade desses estudos, no nosso delineamento experimental, optamos por iniciar a investigação com os ensaios de toxicidade, comprovando que o tratamento subcrônico com extrato hidroetanólico padronizado das folhas de *Hancornia speciosa* em modelo *in vivo* induziu alterações significativas em parâmetros, especialmente do fígado e rins; sugerindo, assim, que o extrato de *Hancornia speciosa* pode indicar toxicidade na dose de 250 mg/kg, ratificando o risco ao uso indiscriminado da espécie vegetal. Vale enfatizar que tal resultado pode sinalizar para exclusão da espécie como possível fitoterápico, mas deve estimular os estudos de bioprospecção com substâncias isoladas, visando possível fitofármaco.

Por fim, com os resultados obtidos esperamos ainda, contribuir na definição da sequência das etapas metodológicas de estudos de validação de espécies vegetais; com ênfase a representatividade da realização dos estudos de padronização, ensaios *in vitro* de eficácia terapêutica, seguido dos estudos de segurança, com testes de toxicidade *in vitro* e/ou *in vivo*; e, assim, indicar potencial para continuidade ou não com estudos de eficácia *in vivo*.

Vale, ainda destacar, que nosso estudo evidencia a abrangência da pesquisa etnofarmacológica, com seu já tão divulgado potencial na contribuição no difícil processo de seleção de espécies vegetais para estudos de validação, bem como para nortear ações efetivas de Farmacovigilância, na perspectiva real de minimizar riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas para fins medicinais.

REFERÊNCIAS

- ABDALA, S.; MARTÍN-HERRERA, D.; BENJUMEA, D.; GUTIÉRREZ, S.D. Diuretic activity of some *Smilax canariensis* fractions. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 140, p. 277–281, 2012.
- ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade [online]. ABESO, 2009-2010. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>. Acesso em março 2017.
- ABESO. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade, 4 ed., São Paulo, P. 1-188, 2016.
- ABRANCHES, M.V. Plantas Medicinais e Fitoterápicos: abordagem teórica com ênfase em nutrição. 1 ed. Viçosa: AS Sistemas, 2015. 149p.
- ADENEYE, A.A.; ADEYEMI, O.O.; AGBAJE, E. O. Antiobesity and antihyperlipidemic effect of *Hunteria umbellata* seed extract in experimental hyperlipidaemia. *Journal of Ethnopharmacology*, p.307-314, 2010.
- ALLEN, K. L.; BYRNE, S. M.; ODDY, W. H.; CROSBY, R. D. DSM-IV-TR and DSM-5 eating disorders in adolescents: Prevalence, stability, and psychosocial correlates in a population-based sample of male and female adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 720–732, 2013.
- ALBUQUERQUE, U. P. Introdução à Etnobotânica. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2005.
- ALBUQUERQUE, U.P; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 678- 689, 2006.
- ALBUQUERQUE, U.P.; MONTEIRO, J.M.; RAMOS, M.A.; AMORIM, E.L.C. Medical and magic plants from a public market in northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, v. 110, p. 76- 91, 2007.
- ALBUQUERQUE, U.P; HANAZAKI, N. Five problems in current ethnobotanical research and some suggestions for strengthening them. *Human Ecology*, v. 37, p.653- 661, 2009.
- ALBUQUERQUE, U.P.; LUCENA, R. F. P.; CUNHA, L.V.F.C. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. Recife: NUPEEA, 2010. 558p.
- ALBUQUERQUE, U. P.; LUCENA, R. F. P.; LINS NETO, E.M.P. Seleção dos participantes da pesquisa. 2010b. ALBUQUERQUE, U.P.; LUCENA, R. F. P.; CUNHA, L.V.F.C. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. (Org) NUPEEA, 2010. 558p.
- ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M.; RAMOS, M. A.; FERREIRA JÚNIOR, W. S.; NASCIMENTO, A. L. B.; AVILEZ, W. M. T.; MELO, J. G. Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants?. *Revista Brasileira*

de Farmacognosia, v.24, n.2, p.110-115, 2014.

ALI-SHTAYEH, M.; JAMOUS, R. M.; JAMOUS, R. M. Complementary and Alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 18, n. 1, p. 16- 21, 2012.

ALMEIDA, N.F.L.; SILVA, S.R.S.; SOUZA, J.M.; QUEIROZ, A.P.N.; MIRANDA, G.S.; OLIVEIRA, H.B. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Visçosa-MG. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 90, n. 4, p. 316-320, 2009.

ALVES, L. F. Production of phytotherapeutics in Brazil: history, problems and perspectives. *Revista virtual de química*, v.5, n. 3, p. 866- 873, 2013.

AMARAL, F.M.M. COUTINHO, D.F.; MESQUITA, R.K.K. Riscos na utilização de plantas para uso medicinal comercializadas em mercados de São Luís/Maranhão. *Revista de Ciências da Saúde*, v. 3, p. 37-42, 2001.

AMARAL, F.M.M; COUTINHO, D.F.; RIBEIRO, M.N.S Avaliação da qualidade de drogas vegetais comercializadas em São Luís/Maranhão. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 13, p. 27-30, 2003.

AMARAL, F.M.M. Potencial giardicida de espécies vegetais: aspectos da etnofarmacologia e bioprospecção. João Pessoa, 346p. Tese de Doutorado, Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, 2007.

ANDRADE, S.F.; CARDOSO, L.G.; BASTOS, J.K. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnoic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. *Journal of Ethnopharmacoly*, v.109, n. 3, p. 464-471, 2007.

ANTONIO, G.D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Fitoterapia na atenção primária à saúde. *Revista de Saúde Pública*. v. 48, n. 3, p. 541-553, 2014.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. v, 2. Brasília, 2013.

API, B. H.; SILVA, M. C. D.; NAVARRO, A. C.; LIBERALI, R. Perfil antropométrico de adolescentes participantes de um projeto de escolinha de voleibol de Curitiba. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. v. 5, p.94- 101, 2009.

APPOVIAN, C. M.; ARONNE, L. J.; BESSESEN, D. M.; MCDONNELL, M. E.; MURAD, M. H.; PAGOTTO, U.; RYAN, D. H.; STILL, C. D. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal Clin Endocrinol Metab*, v. 100, n. 2, p. 342- 362, 2015

ARAÚJO, 2014 ARAÚJO, C. R. F., SILVA, A. B., TAVARES, E. C., COSTA, E. P., MARIS, S. R. Perfil e prevalência de uso de plantas medicinais em uma unidade básica de saúde da família em Campina Grande, Paraíba, Brasil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 35, n. 2, p. 233-238, 2014.

ARGENTA, S.C.; ARGENTA, L.C.; GIACOMELLI, S.R.; CEZAROTTO, V.S. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. *Vivências*, v. 7, n. 12, p.51-60, 2011.

ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, v.13, n.3, p. 275- 286, 2012.

ATTIE, A.D.; SCHERER, P. E. Adipocyte metabolism and obesity. *Journal of lipid research*, v.50, n. Supplement, p. S395- S399,2009.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev. Bras. Farmacogn.* v. 20, n.6, p. 992-1000, 2010.

BAJES, H. R.; ALMASRI, I.; BUSTANJI, Y. Plant Products and Their Inhibitory Activity Against Pancreatic Lipase. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2020.

BARLOW, S.M., et al. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, Amsterdam, v. 40, n. 2/3, p. 145-191, 2002.

BARRETT A.H.; FARHADI, N.F.; SMITH, T.J. Slowing starch digestion and inhibiting digestive enzyme activity using plant flavanols / tannins - a review of efficacy and mechanisms. *LWT - Food Science and Technology*, v. 87, p. 394- 399, 2018.

BARROSO, T. A.; MARINS, L.N.; ALVES, R.; GONÇALVES, A.C.S; BARROSO, S.G.; ROCHA, G.S. Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 30, n. 5, p. 416-424, 2017.

BASSANI, V.B. L.; GONZÁLES, O.G.; PETROVICK, P.R. Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Fitoterápicos. *Revista Fitos*, v.1, n. 1, 2005.

BASTOS, K. X.; DIAS, C. N.; NASCIMENTO, Y. M.; DA SILVA, M. S.; LANGASSNER, S. M.; WESSJOHANN, L. A.; TAVARES, J. F. Identification of Phenolic Compounds from *Hancornia speciosa* (Apocynaceae) Leaves by UHPLC Orbitrap-HRMS. *Molecules*, v. 22, n. 1, p. 143, 2017.

BENNETT, B. C.; BALICK, M.J. Does the name really matter? The importance of botanical nomenclature and plant taxonomy in biomedical research. *Journal of ethnopharmacology*, v.152, p.387- 392, 2014.

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal Endocrinology*, v. 40, p. 527–528, 1968.

BELTRAME, F. L.; FERRONI, D. C.; ALVES, B. R. V.; PEREIRA, A. V. Avaliação da qualidade das amostras comerciais de *Baccharis trimera* L. (Carqueja) vendidas no Estado do Paraná. *Acta Scientiarum Health Sciences*, v.31, p.37-43, 2009.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019.

BORBA, A.M.; MACEDO, M. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. *Acta Botanica Brasílica*, v. 20, p. 771- 782, 2006.

BORGES F. V., SALES MDC. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde, *Pensar Acadêmico*, Manhuaçu, 16(1); 13-27, 2018.

BOURNAT, J. C.; BROWN, C. W. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 17, p. 446–452, 2010.

BRANDÃO, M. G. L. Plantas medicinais e fitoterápicos. 2017. Disponível em: <<http://www.ceplamt.org.br/wp-content/uploads/2014/02/Plantas-Medicinais-e-Fitoterpicos2009.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares- PMNPC. Resumo Executivo, Brasília, DF 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria ANVISA-MS nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, 4 maio 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Decreto nº 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, 22 jun 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informe Técnico nº. 25, de 29 de maio de 2007. Esclarecimentos sobre as avaliações de segurança realizadas de produtos contendo *Morinda citrifolia*, também conhecida como Noni. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. 2008. Portaria interministerial nº 2960, 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. DOU. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. RENISUS- Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renisus.pdf>>. Acesso em 26 de Abril de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010. Resolução-RDC nº10de 9 de março de 2010. Dispões sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. DOU. Seção 1.p. 52- 59, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Decreto nº 52/2011 de 6 de outubro de 2011. Proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*,

Brasília, 6 out. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO - RDC N° 50, DE 25 DE SETEMBRO DE 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, DOU, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, Portal da Saúde. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. 2014. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/leia-mais-oministerio/465-sctie-raiz/daf-raiz/ceaf-sctie/fitoterapicos-cgafb/11-fitoterapicos/12552-plantas-de-interesse-ao-sus>>. Acesso em 13 de maio de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 3.385, de 15 de dezembro de 2016. Defere "o registro do medicamento cloridrato de lorcasserina". Diário Oficial da União – Suplemento, Brasília, DF, 19 dez. 2016. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=16&data=19/12/2016>>. Acesso em: 03 fev. 2019.

BRASIL. 5º relatório nacional para a Convenção Sobre Diversidade Biológica / Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade e Florestas; Coordenador Carlos Alberto de Mattos Scaramuzza. Brasília: MMA, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. 2017a. Portaria interministerial n° 2.960, de 9 de dezembro de 2008. Inclui a Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa e Yoga à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. DOU. 2017.

BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. 2017b. Resolução RE n° 322, de 6 de fevereiro de 2017. Proíbe em todo o território nacional, a fabricação, comercialização, distribuição e importação de NOZ DA ÍNDIA (*Aleurites moluccanus*) e do CHAPÉU DE NAPOLEÃO (*Thevetia peruviana*) como insumos em medicamentos e alimentos, em quaisquer formas de apresentação. Brasília: DOU, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018a. Anorexígenos. Medicamentos liberados por lei trazem risco à saúde. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-lei-que-libera-anorexigenos-e-inconstitucional/219201?inheritRedirect=false> Acesso em: 26 março de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018b. Inibidores de Appetite. Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda. <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550>

Acesso em: 26 março de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 702/2018. 2018c. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html> Acesso em: 26 março de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, Portal da Saúde. Práticas Integrativas e Complementares (PICS). 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/p/praticas-integrativas-e-complementares-pics>> Acesso em: 04 fev. 2021.

BRAY, G.G. Obesity: the disease. *Journal of medicinal chemistry*, v.49, n.14, p. 4001- 4007, 2006.

BRITO, M. C. A. Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea Speciosa* Mart. ex Spreng.. (babaçu). 2015. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

BROMMAGE, R. Validation and calibration of DEXA body composition in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285, E454–E459 (2003).

BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B.G.; VIANA, C.M.M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. *Ciência e Saúde coletiva*, v. 17, n. 10, p. 2.675-2.685, 2012.

CALVO, M.I.; CAVERO, R.Y. Medicinal plants used for cardiovascular diseases in Navarra and their validation from Official sources. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 157, p. 268–273, 2014.

CAMPOS SC, SILVA CG, CAMPANA PRV, ALMEIDA VL. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 18 (1 supl I), p. 373-382; 2016.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.; MORAIS, S.M.; SANTOS, L.F.L.; ROCHA, M.F.G.; BEVILAQUA, C.M.L. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. *Rev. Bras. Pl. Med.*, v.7, n.3, p.97-106, 2005.

CANDIOTTI, K.; SHARMA, S.; SHANKAR, R. Obesity, obstructive sleep apnoea, and diabetes mellitus: Anaesthetic implications. *British Journal of Anaesthesia*, v. 103, n.1, p. 23-30, 2009.

CAPASSO, R.; IZZO, A.A.; PINTO, L.; BIFULCO, T.; VITOBELLO, C.; MASCOLO, N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*, 71: 58-65; 2000.

CARDOZO, S.; BONA, L. R.; BARBOZA, L. T.; ANDREOLLA, H. F.; BOECK, R.; VIEIRA, V.; FRANTZ, M. A.; MORISSO, F. D. P.; COITINHO, A. S.; TAVARES, R. G. Atividade hipolipidêmica do extrato de *Cordia salicifolia* em camundongos submetidos a dieta hiperlipidêmica. *Revista da AMRIGS*, v. 52, p. 182-186, 2008.

CARDOSO, I.C.; PEREIRA, H. M.G.; TAPPIN, M.R.R.; BEHRENS, M. D. Influência da técnica de extração e do tamanho de partícula do material vegetal no teor de compostos fenólicos totais da tintura das folhas de *Alpinia zerumbet*. Revista Fitos, p. 1-126, 2017.

CARVALHO A, NUNES D, BARATELLI T, SHUQUAIR N, NETTO E. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. Amazonas. FUCAPI. Revista T&C Amazônia, v. 11, p. 26-32; 2007.

CASTILHO, M. M.; WESTPHAL, G.; THON, R. A.; PEREIRA, I. A. S.; MARTINS, F. M.; AMARAL, M. F.; OKAWA, R. T. P.; NARDO JUNIOR, N. Efeitos de um programa multiprofissional de tratamento da obesidade no ambiente aquático em adultos com obesidade severa. Research, Society and Development, v. 10, n. 1, 2021.

CASTRO, A.E.; DIAS, F.M.; DINIZ, A.S.; CABRAL, P.C. Risk and protection food consumption factors for chronic non-communicable diseases and their association with body fat: a study of employees in the health area of a public university in Recife in the state of Pernambuco, Brazil. Cien Saúde Colet., v. 19, n. 5, p. 1613-22, 2014.

CEE. Centro de Estudos etnobotânico e Etnofarmacológicos. Etnobotânica e Etnofarmacologia. 2016. Disponível em: <http://www.cee.unifesp.br/etnofarmacologia.htm>. Acesso em: 12 abril de 2018.

CERCATO, L.M.; WHITE, P.A.S.; NAMPO, F.K.; SANTOS, M.R.V.; CAMARGO, E. A. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? Journal of Ethnopharmacology, v 176, p. 286–296, 2015.

CHABARIBERI, R.A.O.; POZZI, A.C.S.; ZERAIK, M.L.; YARIWAKE, J.H. Determinação espectrométrica dos flavonóides das folhas de Maytenus (Celastraceae) e de passiflora (Passifloraceae) e comparação com método CLAE-UV. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, p. 860- 864, 2009.

CHAGAS, M. O.; NEVES, S. M. M. Avaliação da qualidade de vida de pessoas com obesidade mórbida. Estudos, Goiânia, v. 42, n. 4, p. 465-479, out/dez. 2015.

CHAGAS, V.T.; FRANÇA, L.M.; MALIK, S.; PAES, A.M. Syzygium cumini (L.) skeels: a prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. Front Pharmacology, v.6, n. 259, 2015.

CHAIITTIANAN, R.; SUTTHANUT, K.; RATTANATHONGKOM, A. Purple corn silk: a potential anti-obesity agent with inhibition on adipogenesis and induction on lipolysis and apoptosis in adipocytes. Journal of Ethnopharmacology, 2017.

CHAPUT, J.P.; ST-PIERRE, S.; TREMBLAY, A. Currently available drugs for the treatment of obesity: sibutramine and orlistat, Med. Chem., v. 7, p. 3–10, 2007.

COECKE, S.; BLAAUBOER, B. J.; ELAUT, G.; FREEMAN, S.; FREIDIG, A.; GENSMANTEL, N. et al. Toxicokinetics and metabolism. Altern. Lab. Anim., suppl 1, p. 147-175, 2005.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. (coordenadores). Introdução a métodos

cromatográficos. 7.ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 1997. 279 p.

CONCEIÇÃO, F.R.; GOMES, V.T.S.; NINA, M.L.N.; PEDROSA, M.O.; SOUZA, I.R.; SANTOS, A.T.S.; BARBOSA, F.E. Terapia complementar: A comercialização de fitoterápicos para o controle do peso em um município do Maranhão. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. Sup.10, p. S1030-S1036, 2018.

COUTINHO, J.G.; GENTIL, P.C.; TORAL, N. A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, n.2, p. 332-340, 2008.

COUTO, E. S. Corpos interditados: Notas sobre anatomias depreciadas. In M. L. Strey, & S. T. Cabedas. *Corpos e subjetividades em exercício interdisciplinar* Porto Alegre: EDIPUCRS. p. 133-148, 2004.

DA SILVA et al, Marcondes Alves B. da Silva, Laura Valdiane L. Melo, Reginaldo V. Ribeiro, João Paulo M. de Souza, Joaquim Corsino S. Lima, Domingos Tabajara de O. Martins, Regilane M. da Silva. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, n.4, p. 549-562, 2010.

DEBDEEP, N. Complementary and Alternative Medicine in the School-Age Child With Autism. *Journal of Pediatric Health Care*, v. 31, n. 3, p. 393-397, 2017.

DE SOUZA, S.P.; PEREIRA, L.L.S.; SOUZA, A.A.; SOUZA, R.V.; SANTOS, C.D. Study of antiobesity activity of methanolic extract of *Baccharis trimera* (Less.) DC. *Braz. J. Pharm.*, v. 93, p. 27–32, 2012.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, v. 388, n. 10046, p. 776 – 786, 2016.

DICKEL, M.L.; RATES, S.M.; RITTER, M.R. Plants popularly used for losing weight purpose in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 109, p. 60-71, 2007.

DOS SANTOS, U.P.; TOLENTINO, G.S.; MORAIS, J.S.; SOUZA, K.P.; ESTEVINHO, L.M.; DOS SANTOS, E.L. Physicochemical Characterization, Microbiological Quality and Safety, and Pharmacological Potential of *Hancornia speciosa* Gomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.

DREW B.S., DIXON A.F., DIXON J.B. Obesity management: update on orlistat, *Vasc. Health Risk Manage.*, v, 3, p. 817–821, 2007.

ELISABETSKY, E.; SOUZA, G.C. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES, C. O. M. SCHENKEL, E, P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, p. 107- 122, 2010.

ELLULU, M.; ABED, Y.; RAHMAT, A.; RANNEH, Y.; ALI, F. Epidemiology of obesity in

developing countries: challenges and prevention. *Global Epidemic Obesity*, 2014. EMA European Medicines Agency. (2013). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000397.jsp&mid=WC0b01ac058002956f>. Acesso em: outubro, 2018.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C. O. M. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, p. 229-246, 2010.

FERNANDES, C.P.M.; FÉLIX, S.R.; NOBRE, M.O. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 37, n. 1, p. 83-96, 2016.

FERNANDEZ, S.; PRITCHARD, M. Relationships between self-esteem, media influence and drive for thinness. *Eating Behaviors*, v. 13. P. 321–325, 2012.

FERREIRA, T.T.D. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil, São Luís, 123f. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

FESTI, D. Et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity reviews: an official journal of the international association for the study of obesity*, v; 5. n. 1, p. 27- 42, 2004.

FATHIMA, A.; KHANUM, F.; ILAIYARAJA, N.. *In-vitro* anti-obesity efficacy of selected plants in 3T3-L1 cell line. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 9, n. 11, p. 4666-4673, 2018.

FÉLIX-SILVA, J.; SILVA-JUNIOR, A.A.; ZUCOLOTTO, S.M.; FERNANDES-PEDROSA, M.F. Medicinal Plants for the Treatment of Local Tissue Damage Induced by Snake Venoms: An Overview from Traditional Use to Pharmacological Evidence. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. *Physis*, v. 24, n. 2, p. 381-400, 2014.

FONSÊCA, S.G.C. *Farmacotécnica de Fitoterápicos*. Laboratório de Farmacotécnica. Departamento de Farmácia, 2005, 64 p.

FRANÇA, L. M.; FREITAS, L. N. C.; CHAGAS, V. T.; COELHO, C. F. F.; BARROSO, W. A.; COSTA, G. C.; SILVA, L. A.; DEBBAS, V.; LAURINDO, F. R. M.; PAES, A. M. A. Mechanisms underlying hypertriglyceridemia in rats with monosodium L-glutamate-induced obesity: Evidence of XBP-1/PDI/MTP axis Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 443, p. 725- 730, 2014.

FRANCO, F. *Etnobotânica: Aspectos históricos Ethnobotany: History aspects and applications of this science*. 2011

FRAZIER, J. M. In vitro Toxicity testing. Applications to safety evaluation. New York, Marcel Dekker, Inc., p. 300, 1992.

FREITAS JUNIOR, L. M. A obesidade e o advento da etnofarmacologia como base para o tratamento 2017. 122f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

FREITAS JUNIOR, L. M.; ALMEIDA JR, E. B. Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies. American Journal of Translational Research, 2017.

FREITAS JUNIOR, L. M.; MONTEIRO, S. G.; ALMEIDA JUNIOR, E. B. Alternativas etnobotânicas para o tratamento da obesidade. Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais, v.11, n.7, p. 652-671, 2020.

FREEDMAN, B.D.; LEE, E.J.; PARK, Y.; JAMESON, J.L. A dominant negative peroxisome proliferator- activated receptor- gamma knock- in mouse exhibits features of the metabolic syndrome. Journal Biol Chem, v.280, n.17, p. 17118- 17125, 2005.

GHADIEH. H.; SMILEY, Z.N.; KOPFMAN, M.W.; NAJJAR, M.G.; HAKE, M. J.; NAJJARSM. Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice. Nutrition and metabolism, v. 12, n. 19, p. 2- 7, 2015.

GOBBO- NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química Nova, v.30, p. 374- 381, 2007.

GODINHO, J.W.L.S. Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de amostras de *Passiflora edulis* Sims. adquiridas em farmácias e drogarias no município de São Luís, estado do Maranhão. Trabalho de Conclusão de Curso, Monografia em Farmácia-Bioquímica, - Universidade Federal do Maranhão. 2014.

GODINHO, J.W.L.S. Estudo de validação de *Attalea speciosa* Mart. Ex. Spreng.: aspectos da etnofarmacologia e química., 134f. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

GODOY-MATOS, A. F.; OLIVEIRA, J.; GUEDES, E. P.; CARRARO, L.; LOPES, A. C.; MANCINI, M. C.; SUPLICY, H. L.; BRITO, C. L. S.; BYSTRONSKI, D. P.; MOMBACH, K. D.; STENZEL, L. M.; REPETTO, G.; RADOMINSKI, R. B.; HALPERN, Z. S. C.; VILLARES, S. M. F.; ARRAIS, R. F.; RODRIGUES, M. D. B.; MAZZA, F. C.; BITTAR, T.; BENCHIMOL, A. K. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. Associação Brasileira

GONDIM, R. S. D. FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil. São Luis, 124 p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, 2019.

GONÇALVES, M. C. Farmacovigilância em Fitoterapia: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão. São Luis, 118p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, 2016.

GRANCE, S. R. M.; TEIXEIRA, M. A.; LEITE, R. S.; GUIMARÃES, E. B.; DE SIQUEIRA, J. M.; FILIU, W. F. O.; VASCONCELOS, S. B. S.; VIEIRA, M. C. *Baccharis trimera*: Effect on hematological and biochemical parameters and hepatorenal evaluation in pregnant rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 11, p. 28–33, 2008.

GROVE, K. A. et al. (–)-Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Pancreatic Lipase and Reduces Body Weight Gain in High Fat-Fed Obese Mice. *Obesity*, v. 20, n. 11, p. 2311–2313, 2012.

HAMAO, M.; MATSUDA H., NAKAMURA, S.; NAKASHIMA, S.; SEMURA, S.; MAEKUBO, S.; WAKASUGI, S.; YOSHIKAWA, M. Anti- obesity effects of the methanolic extract and chakasponins from the flower buds of *Camellia sinensis* in mice. *Bioorganic Med Chem*, v. 19, p. 6033- 6041, 2011.

HAN, T.S.; LEAN, M.E. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*, 2016.

HANLEY AJG, WAGENKNECHT LE. Abdominal adiposity and diabetes risk: the importance of precise measures and longitudinal studies. *American Diabetes Association*, v. 57, n. 5, p. 1153-1155, 2008.

HARVER, J. R.; OGDEN, D. E. Obesity treatment in disadvantaged population groups: Where do we stand and what can we do? *Preventive Medicine*, v.68, p.71-75, 2014.

HASANI-RANJBAR, S.; LARIJANI, B.; ABDOLLAHI, M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Arch Med Sci*, v. 4, p. 285-292, 2008.

HASANI-RANJBAR S.; NAYEBI N.; LARIJANI, B.; ABDOLLAHI, M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World Journal Gastroenterology*, v. 15, p. 3073- 3085, 2009.

HAYES, W. A. *Principles and Methods of Toxicology* 3ª edição: Raven Press, p.579-600, 1994.

HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. Energy balance and obesity. *Circulation*, v. 126,126–132, 2012.

HOLANDA, L.G.M.; MARTINS, M.C.C.; SOUZA FILHO, M.D.; CARVALHO, C.M.R.G.; ASSIS, R.C.; LEAL, L.M.M. Excesso de peso e adiposidade central em adultos de Teresina-PI. *Rev Ass Med Bras.*, v. 57, n. 1, p. 50-55, 2011.

HOLLIS, J.H. Beverages, Satiation, Satiety, and Energy Balance. In: (Ed.). *Beverage Impacts on Health and Nutrition*: Springer, p. 181- 192, 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, v. 444, p. 860–867, 2006.

HUANG, J.; WANG, Y.; XIE, Z.; ZHOU, Y.; ZHANG, Y.; WAN, X. The anti- obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 1075–1087, 2014.

HSU, C.L.; WU, C.H.; HUANG, S.L.; YEN, G.C. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. *Journal Agric. Food Chem*, v. 57, n. 2, p. 425-431, 2009.

HSU, Y. W.; TSAI, C. F.; CHEN, W. K.; HUANG, C. F.; YEN, C. C. A subacute toxicity evaluation of green tea (*Camellia sinensis*) extract in mice. *Food and Chemical Toxicology*, v. 49, p. 2624–2630, 2011.

HUTTON B., FERGUSSON D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials, *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 80, p. 1461–1468, 2004.

JAMES, J. R. *et al.* Fat and water ¹H MRI to investigate effects of leptin in obese mice. *Obesity*, v.17, p. 2089–2093, 2009.

JATAU, A.I.; AUNG, M.M.T.; KAMAUZAMAN, T.H.T.; BASHEER, A. Z.; CHEDI, B.A.Z.; SHA ABAN, A.B.; RAHMAN, A.B.F.A.B. Use and toxicity of complementary and alternative medicines among patients visiting emergency department: systematic review. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, v.5, p. 191- 197, 2016.

KASSIR, R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev*, v. 21, n. 6, abr. 2020.

KARAKAYA, S. Bioavailability of Phenolic Compounds. *Critical reviews in food science and nutrition*, v. 44, p. 453- 464, 2010.

KARAMADOUKIS, L.; SHIVASHANKAR, G.H.; LUDEMAN, L.; WILLIAMS, A.J. An unusual complication of treatment with orlistat, *Clin. Nephrol.*, v. 71, p. 430–432, 2009.

KING, B. M. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol. Behav.*, v. 87, p. 221–244, 2006.

KLEINERT, M.; CLEMMENSEN, C.; HOFMANN, S.M.; MOORE, M.C. RENNER, S. WOODS, S.C.; HUYPENS, P.; BECKERS, J.; ANGELIS, M.H; SCHÜRMAN, A.; BAKHTI, M.; KLINGENSPOR, M.; HEIMAN, M.; CHERRINGTON, A.D.; RISTOW, M.; LICKERT, H.; WOLF, E.; HAVEL, P.J.; MÜLLER, T.D.; TSCHÖP, M.H. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature*, v. 14, p.140- 162, 2018.

KLIL-DRORI, A. J., AZOULAY, L. & POLLAK, M. N. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, v. 14, p. 85–99, 2017.

KLOP, B.; ELTE, J.W.F.; CASTRO CABEZAS, M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potencial Targets *Nutrients*, abr. 2013.

LAFONTAN, M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes & metabolism*, v. 40, n. 1, p. 16- 28, 2014.

LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; LIMA, T.C.M. Farmacologia e Toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C.O.M.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5.ed. rev. ampl., primeira reimpressão. Porto Alegre/Florianópolis: Ed.

Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2004. p. 247-262.

LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; VENTURA, H.O. Obesity and Cardiovascular Disease. Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *Journal of the American College of Cardiology*, v.53, n.21, p.1925- 1932, 2009.

LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA, J.; CAPELEZZO, A. P.; SCHINDLER, M. S. Z.; FOSSÁ, J. F. C.; ALBENY-SIMÕES, D., ZANATTAA, L.; OLIVEIRA, J. V.; DAL MAGRO, J. Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from *Eugenia uniflora* L. Seeds. *Brazilian Journal of Biology*, v. 81, n. 2, p. 291-300, 2021.

LEAL, L.; TELLIS, C. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. *Revista Fitos Eletrônica*, Rio de Janeiro, v.9, n. 4, p. 261-264, 2016.

LIMA, L. G. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para padronização dos extratos hidroalcoólicos de *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng e *Schinus terebinthifolius* Raddi. Recife, 87p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, 2009.

LIMA-SARAIVA, S.R.G; SARAIVA, H.C.C; OLIVEIRA-JÚNIOR, R.G.; SILVA, J.C.; DAMASCENO, C.M.D.; ALMEIDA, J.R.G.S; AMORIM, E.L.C. A implantação do programa de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema público de saúde no Brasil: uma revisão de literatura. *Rev IPI*, v.1, n.1, 2015.

LIMA, M. J. S.; DA SILVA, M. Y. C.; DE MELO, K. R.; CHAGAS, B. F.; ROLIM, L. A.; NETO, P. J. R.; ROSALI DA SILVA, M. F. Characterization of the *libidibia ferrea* dry extract for antihyperglycemic therapy. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n.12, p. 97488- 97506, dec. 2020.

LIN, J.K; LIN-SHIAU, S.Y. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Mol Nutr Food Res.*, v,50, p.211-217, 2006.

LIPORACCI, H.S.N.; SIMÃO, D.G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.15, n.4, p. 529- 540, 2013.

LOVREN, F.; TEOH, H.; VERMA, S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *The Canadian journal of cardiology*, v.31, n. 2, p.177-183, 2015.

LUNA, J.S. et al. A study of the larvicidal and molluscicidal activities of some medicinal plants from northeast Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, p. 199 – 206, 2005.

LUNA, Y.C.; DA SILVA, W. R.; TORRES, V.M. A proibição da noz da Índia, *Aleurites moluccana*, no Brasil: uma revisão da literatura. In: *Anais da Mostra de Pesquisa em Ciência e Tecnologia 2017*. Disponível em: <<https://www.even3.com.br/anais/mpct2017/47782-A-PROIBICAO-DA-NOZ-DA-INDIA-ALEURITES-MOLUCCANA-NO-BRASIL-UMA-REVISAO-DA-LITERATURA>>. Acesso em: em 08 de janeiro de 2019.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA-JUNIOR, V.F. Plantas Medicinais: a necessidade

de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, 25(3): 429-438, 2002.

MANENTI, A. V. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. [TCC]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense, Setor de Ciências Biológicas, 2010. 33p.

MARQUES, L.C.; SOUZA, C.M. Pesquisa e Desenvolvimento de Fitoterápicos: Relatos de Experiência em Indústria Farmacêutica Nacional. *Revista Fitos*, v. 7, n.1, jan/mar 2012.

MATOS, F.J.A. Introdução à fitoquímica experimental. 2.ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009. 143p.

MAZZANTI, G.; MENNITI IPPOLITO, F.; MORO, P. A.; CASSETTI, F.; RASCHETTI, R.; SANTUCCIO, C.; MASTRANGELO, S. Hepatotoxicity from green tea: are view of the literature and two unpublished cases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 65, p.331–341, 2009.

MENDONÇA, M. T.; SILVA, M. A. M.; RIVERA, I. R.; MOURA, A. A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes da cidade de Maceió. *Rev Assoc. Med Bras*, v. 56, n. 2, p. 192-62, 2010.

MIGLIATO, K.F.; CORRÊA, M.A.; SALGADO, H.R.N.; TOGNOLLI, J.O.; SACRAMENTO, L.V.S.; MELLO, J.C.P.; GIANNINI, M.J.S.M.; ALMEIDA, A.M.F.; PIZZOLITTO, A.C. Planejamento experimental na otimização da extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. *Química Nova*, v.34, n 4, p. 695-699, 2011.

MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Desenvolvimento de fitoterápicos, São Paulo: Robe Editorial. 2000.

MING, M.; GUANHUA, L.; ZHANHAI, Y.; GUANG, C.; XUAN, Z. Effect of the *Lycium barbarum* polysaccharides administration on blood lipid metabolism and oxidative stress of mice fed high-fat diet in vivo. *Food Chem*, v. 11, p. 872-877, 2009.

MIRANDA, R. A., AGOSTINHO, A. R., TREVENZOLI, I. H., BARELLA, L. F., FRANCO, C. C., TROMBINI, A. B., et al. Insulin over secretion in MSG-obese rats is related to alterations in cholinergic muscarinic receptor subtypes in pancreatic islets. *Cell. Physiol. Biochem.*, v. 33, p. 1075–1086, 2014.

MISRA, A.; JAYAWARDENA, R.; ANOOP, S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Current Obesity Reports*, 2019.

MOGHADAMTOUSI, S. Z.; MEHRAN FADAEINASAB, M.; NIKZAD, S.; MOHAN, G.; ALI, H. M.; KADIR, H. A. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 16, p. 15625-15658, 2015.

MOHAMED, G.A.; IBRAHIM, S.R.M.; ELKHAYAT, E.S.; DINE, R.S.E. Natural anti-obesity agents, *Bull Fac Pharm (Cairo Univ)*, n. 52, p. 269-284. 2014.

MOPURI, R.; ISLAM, M. S. Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 89, p. 1442–1452, 2017.

MORAIS, C. D. M. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizadas por idosos em São Luis, Maranhão. São Luis, 114p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, 2019.

MORENO, DA.; ILIC, N.; POULEV, A.; RASKIN, I. Effects of *Arachishypogaea nutshell* extract on lipid metabolic enzymes and obesity parameters. *Life Sci*, v.78, p.797- 803, 2006.

MOVAHEDA, M.R.; HASHEMZADEHC, R. K.M.; HASHEMZADEHD, M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respiratory Investigation*, 2019.

NAHAS MV. A era do estilo de vida. In: Nahas MV. Atividade física, saúde e qualidade de vida. Londrina: Midiograf, p. 13-29. 2003

NASCIMENTO JÚNIOR, B.J.; TÍNEL, L.O.; SILVA, E.S.; RODRIGUES, L.A.; FREITAS, T.O.N.; NUNES, X.P.; AMORIM, E.L.C. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 18, n. 1, p. 57-66, 2016.

NASCIMENTO, T. V. Efeito da *Baccharis trimera* sobre as comorbidades e funções celulares de macrófagos de camundongos alimentados com dieta hiperlipídica. Campo Grande, 114 p. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2018.

NECP The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, n. 19, p. 2486- 2497, 2001.

NEIVA, V. A.; RIBEIRO, M. N. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; CARTAGENES, M. S. S.; COUTINHO-MORAES, D. F.; AMARAL, F. M. M. Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-*Giardia* activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 24, p. 215-224, 2014.

NILSSON, C.; RAUN, K.; YAN, F. F.; LARSEN, M. O.; TANG-CHRISTENSEN, M. Laboratory animals as surrogate models of human obesity. *Acta Pharmacol. Sin*, v. 33, p. 173–181, 2012.

NIXON, J. P. *et al.* Evaluation of a quantitative magnetic resonance imaging system for whole body composition analysis in rodents. *Obesity* 18, p. 1652–1659, 2010.

NUNES, N. Mercado farmacêutico apresenta alto crescimento no Brasil. 2015. Disponível em: <http://saudebusiness.com/noticias/mercado-farmacaceutico-apresenta-alto-crescimento-no-brasil/> Acesso em: 18 de dezembro de 2018.

OLDHAM, P.; HALL, S.; FORERO, O. Biological diversity in the patent system. *PloS ONE*, v.8, n.11, 2013.

OLIVEIRA, V.B.; MEZZOMO, T.R.; DE MORAES, E.F. Conhecimento e Uso de Plantas Mediciniais por Usuários de Unidades Básicas de Saúde na Região de Colombo, PR. *Revista*

Brasileira de Ciências da Saúde, v. 22, n. 1, p. 57- 64, 2018.

OPAS, O. P.A. D. S. Nações Unidas pedem ações urgentes para frear o aumento da fome e da obesidade na América Latina e no Caribe. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6058> Acesso em fevereiro 2021.

ORTIZ, A.M.L.; DAVIS, H.A.; SMITH, G.T. Transactions among thinness expectancies, depression, and binge eating in the prediction of adolescent weight control behaviors. *Int J Eat Disord.*, p. 1–10, 2019.

OSHIRO, M.C.; MIGUEL, M.D.; DIAS, J.F.G; GOMES, E.C.; MIGUEL, O.G. A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. *Vigilância Sanitária em Debate*, v.4, p. 116- 122, 2016.

OSÓRIO-COSTA, F.; ROCHA, G.Z.; DIAS, M.M.; CARVALHEIRA, J.B.C. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n.2, p. 213-223, 2009.

PANCHAL, S.K.; POU DYAL, H.; ARUMUGAM, T.V.; BROWN, L. Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *Journal Nutr.* v.141, n. 4, p. 1062- 1069, 2011.

PASA, M.C. Saber local e medicina popular: a etnobotânica em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas*, v. 6, n. 1, p. 179- 196, 2011.

PASSALACQUA, G.; BOUSQUET, P.J.; CARLSEN, K.H.; KEMP, J.; LOCKEY, R.F.; NIGGEMANN, B.; PAWANKAR, R.; PRICE, D.; BOUSQUET, J. ARIA update: I- Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 117, p. 1054- 1062, 2006.

PENIDO, A. B.; MORAIS, S. M.; RIBEIRO, A. B. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern, Brazil. *Acta Amaz.*, v. 46, n. 4, p. 345- 354, 2016.

PENNEY, T.L.; KIRK, S.F. The Health at Every Size paradigm and obesity: missing empirical evidence may help push the reframing obesity debate forward. *Am J Public Health*, v. 105, n. 5, p. 38-42, 2015.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; LANCH JR, A.H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 47, n.2, p. 111-127, 2003.

PEREIRA, I. A. S.; MARTINS, F. M.; WESTPHAL, G.; CASTILHO, M. M.; NARDO JUNIOR, M. Programas multiprofissionais de tratamento da obesidade com metas de perda de peso definidas: uma revisão sistemática da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, 2021.

PERRY, R.J.; PENG, L.; BARRY, N.A.; CLINE, G.W.; ZHANG, D.; CARDONE, R.L.; PETERSEN, K.F.; KIBBEY, R.G.; GOODMAN, A.L.; SHULMAN, G.I. Acetate mediates a microbiome- brain- β - cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, v. 534, n. 7606, p.

213- 217, 2016.

PINTO, D. C. M. A Fitoterapia no tratamento da obesidade. Porto, 42 p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, 2013.

PINHEIRO, A.R.O.; FREITAS, S.F.T.; CORSO, A.C.T. Uma Abordagem epidemiológica da obesidade . Rev Nutr. 17(4), 523-533, 2004.

PIRBALOUTI, A.G.; GHAFHAROKHI, B.B.; GHAFHAROKHI, S.A.M.; MALEKPOOR, F. Chemical composition of essential oils from the aerial parts and underground parts of Iranian valerian collected from different natural habitats. Industrial Crops and Products, v.63, p. 147-151, 2015.

POPKIN, B.M.; GORDON- LARSEN, P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity, v. 28 Suppl 3, n.3, p. S2- 9, 2004.

POPKIN, B.M.; ADAIR, L.S.; NG, S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. Nutrition reviews, v.70, n.1, p. 3- 21, 2012.

POSTON, W.S.; FOREYT, J.P. Sibutramine and the management of obesity. Expert Opin. Pharm., v.5, p. 633–642, 2004.

PRIETO, P.; BAIRD, A. W.; BLAAUBOER. B. J.; CASTELL RIPOLL, J. V.; CORVI, R.; DEKANT, W.; DIETL, P. et al. The assessment of repeated dose toxicity in vitro: a proposed 159 approach. The report and recommendations of ECVAM workshop 56. Altern. Lab. Anim., v.34, n. 3, p. 315-41, 2006.

QUIRINO, G.S. Saber científico e etnoconhecimento: é bom para quê? Ciência e Educação, Bauru, v.21, p. 273-283, 2015.

RAINS, T.M.; AGARWAL, S.; MAKI, K.C. Antiobesity effects of green tea catechins: A mechanistic review. J. Nutr. Biochem., v. 22, p.1- 7, 2011.

RANGEL, M.; BRAGANÇA, F.C.R. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 11, n. 1, p. 100-109, 2009.

RATES SM. Plants as source of drugs. Toxicon, v. 39, n. 5, p. 603-613, 2001.

REINERS, A.A.O; AZEVEDO, R.C.S.; VIEIRA, M.A.; ARRUDA, A.L.G. Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. Ciênc Saúde Colet. n. 13, p. 2299-2306, 2008.

REES, D. A.; ALCOLADO, J. C. Animal models of diabetes mellitus. Diabet. Med., v. 22, p. 359–370, 2005.

REPETTO, G.; REPETTO, M. Toxicologia Avanzada. Capítulo 2: Métodos Alternativos: estudios toxicológicos in vitro. Madrid: Ediciones Días de Santos, p. 37 – 45, 1995

ROCHA, L.S.S.; CABRAL, L.I.A.; PIO, P.B.S.; OLIVEIRA, R.M.C.; COUTINHO, L.C.; DE ALMEIDA, D.M.P.F. Análise da toxicidade de infusões de chás de emagrecimento através do teste *Allium cepa*. Revista Biotecnologia & Ciência, v.6, n.1, p.55-62, 2017.

RODRIGUES W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. Revista Interações, v. 17, n. 2, p. 267-277, 2016.

ROGERO et al. Teste *in vitro* de citotoxicidade: Estudo comparativo entre duas metodologias. Materials research. v.6, n.3, 317-320. 2003.

ROGERIO, I.T.S. Levantamento etnofarmacológico de plantas medicinais na comunidade quilombola de São Bento, Santos Dumont, Minas Gerais. 2014. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

SANCHES, J. R. FRANÇA, L. M.; CHAGAS, V. T.; GASPAR, R.S.; SANTOS, K. A.; GONÇALVES, L. M.; SLOBODA, D. M.; HOLLOWAY, A. C.; DUTRA, R. P.; CARNEIRO, E. M.; CAPPELLI, A. P. G.; PAES, A. M. A. Polyphenol-Rich Extract of *Syzygium cumini* Leaf Dually Improves Peripheral Insulin Sensitivity and Pancreatic Islet Function in Monosodium L-Glutamate-Induced Obese Rats. Frontiers in Pharmacology, v. 7, p. 1-16, 2016.

SANTOS, R. L. et al. Evaluation of the citotoxicity of latex and non- latex orthodontic separating elastics. Orthod Craniofac Res, v. 13, n.1, p. 28- 33, 2010.

SCHAFRANSKIA, K.; POSTIGOVA, M. P.; VITALIB, L.; MICKEB, G. A., RICHTERA, W. E.; CHAVES, E. S. Avaliação de compostos bioativos e atividade antioxidante de extratos de folhas de amoreira preta (*Morus nigra* L.) utilizando planejamento experimental. Quimica Nova, v. 42, n. 7, p. 736-744, 2019.

SCHERER, P.E.; HILL, J.A. Obesity, diabetes and cardiovascular diseases. Circulation Research, v.118, n.11, p. 1703- 1705, 2016.

SEID, E.M.E.; ZANNOM, C.M.L.C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. Cad Saúde Pública, v. 20, n. 2, p. 580-588, 2004.

SHULMAN, G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. New England Journal of medicine, v. 371, n.12, p. 1131- 1141, 2014.

SILVA, G. A., LANGE, E. S. N. Imagem Corporal: A percepção do conceito em indivíduos obesos do sexo feminino. Psicol. Argum., v. 28, n. 60, p. 43-54, jan./mar. 2010.

SILVA MR. A utilização do conhecimento de plantas medicinais como ferramenta para estimular a preservação ambiental. Revista Monografias Ambientais - REMOA/UFMS, v. 6, n, 6, p. 1354-1380, 2012.

SILVEIRA, P.F.; BANDEIRA, M.A.M.; ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, n.4, p. 618-626, Out/Dez 2008.

SIMÃO, A. A. Composição química, eficácia e toxicidade de plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade. Lavras, 183p. Tese de Doutorado, Programa de Pós- Graduação em

Agroquímica, Universidade Federal de Lavras, 2013.

SIMONNET, A.; CHETBOUN, M.; POISSY, J.; RAVERDY, V.; NOULETTE, J.; DUHAMEL, A.; LABREUCHE, J.; MATHIEU, D.; PATTOU, F.; JOURDAIN, M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, v.28, n. 7, p. 1195- 1199, jul. 2020.

SIMÕES, C. O. M. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2010, 1104 p.

SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 7.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da UFSC. 2016.

SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SILVERSTEIN, R.G.; BRASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. *Spectrometric identification of organic compounds*. 6.ed. New York: John Wiley and Sons. 2002. 419p.

SLOVACEK, L.; PAVLIK, V.; SLOVACKOVA, B. The effect of sibutramine therapy on occurrence of depression symptoms among obese patients, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 18, p. 43–44, 2008.

SOARES, J.C.M.; COSTA, S.T.D.; CECIM, M. Glucose and cholesterol plasma levels in rats with alloxan- induced Diabetes Mellitus treated with infusion of *Bauhinia candicans* or *Syzygium Jambolanum*. *Ciência Rural*, v.30, n.1., p. 113- 118, 2000.

SOARES NETO, J.A.R. A rede de comércio popular de drogas psicoativas na cidade de Diadema e o seu interesse para a Saúde Pública. *Saúde e Sociedade*, v. 19, p. 310- 319, 2010.

SOBOTA, J. De F.; PINHO, M.G.; OLIVEIRA, V.B. Physical- chemical profile and antioxidant activity of the calyx of the species *Hibiscus sabdariffa* L. from the aqueous and alcoholic extract obtained by infusion and decoction. *Revista Fitos*, v. 10, n.1, p.33- 46, 2016.

SONAGLIO, D.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.O.M.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 7.ed. rev. ampl., primeira reimpressão. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, p. 289-326, 2016.

SONG, M.; HU, F.B.; WU, K.; MUST, A.; CHAN, A.T.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *The BMJ*, 353, 2016.

SOUZA, C.D.; FELFILI, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. *Acta Botânica Brasileira*, v. 20, p. 135-142, 2006.

STEPHENSON, G.D.; ROSE, D. P. Breast cancer and obesity: an update. *Nutrition and Cancer*, v. 45, n.1, p.1-16, 2003.

TATEYAMA, Y.; MUSUMARI, P.M.; TECHASRIVICHIEEN, T.; SUGUIMOTO, S.P.; ZULU, R.; DUBE, C.; FELDMAN, M.D.; ONO- KIHARA, M.; KIHAR, M. Dietary habits, body image, and health service access related to cardiovascular diseases in rural Zambia: A qualitative study. PLoS ONE, v. 14, n. 2, 2019.

TAVARES et al. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura, 2010.

TIMBRELL, J. A. Principles of Biochemistry Toxicology. 4ª Edição. Nova Iorque. Editora Informa Healthcare. p.12-14, 2009.

TZIOMALOS, K.; KRASSAS, G.E.; TZOTZAS, T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update, Vasc. Health Risk Manage, v.5, p. 441–452, 2009.

TOLEDO, A.C.O.; HIRATA, L.L.; BUFFON, M.C.M.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. Revista Lecta, v. 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003.

VARANDA EA, VARELLA SD.; RAMPAZO RA, KITAGAWA RR, RADDI MSG, VILEGAS W, SANTOS LC. Mutagenic and cytotoxic effect of planifolin: a naphthopyranone dimer isolated from *Paepalanthus planifolius*. Toxicologia In Vitro, v. 20, n. 5, p. 664-668; 2006.

VARINLI, H.; OSMOND-MCLEOD, M.J.; MOLLOY, P.L.; VALLOTTON, P. LipiD-QuanT: a novel method to quantify lipid accumulation in live cells. Journal of Lipid Research, v. 56, n.11, p. 2206- 2216, 2015.

VÁZQUEZ, M. F. B.; COMINI, L. R.; MARTINI, R. E.; NÚÑEZ MONTOYA, S. C.; BOTTINI, S.; CABRERA. J. L. Ultrasonic-assisted extraction of anthraquinones from *Heterophyllaea pustulata* Hook f. (Rubiaceae) using ethanol–water mixtures. Elsevier. Industrial Crops and Products. p. 278–283, 2015.

VEIGA-JUNIOR, V.F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. Revista Brasileira de Farmacognosia, 18(2): 308-313, 2008.

VIEIRA, D. R.P; AMARAL, F. M. M; MACIEL, M. C. G; NASCIMENTO, F. R. F.; LIBÉRIO, S. A., RODRIGUES, V. P. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. Journal of Ethnopharmacology, v.155, n.3, p.1441-1449, 2014.

WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas. 2.ed. Berlin: Springer, 1996. 384p.

WARDLE, J.J.L.; ADAMS, J. Indirect and non- health risks associated with complementary and alternative medicine use: An integrative review. Europe Journal of Integrative Medicine, v. 6, p. 409- 422, 2014.

WHANG, Y., WANGA, H., ZHANGA, L., ZHANGA, Y., SHENGC, Y., DENG, G., LIA, S., CAO, N., GUANA, H., CHENGA, X., WANGA, C. Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of *Peganum harmala* Linn: A 28-day study in rats. Journal of ethnopharmacology, 238, 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Factors influencing the development of overweight and obesity. Obesity preventing and managing the global epidemic, 1997. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search>>. Acesso em novembro 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook – Non-Clinical Safety Testing. Geneva: TDR/WHO, 2004. 117p. Disponível em:<<http://www.who.int/tdr/publications/publications/safety-handbook.htm>> Acesso em: dezembro 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em junho 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. No Title. Obesity and overweight, Anais 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em fevereiro 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Obesity and overweight, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acesso em fevereiro 2021.

YAMAMOTO, N.; KANEMOTO, Y.; UEDA, M.; KAWASAKI, K.; FUKUDA, I.; ASHIDA, H. Anti- obesity and anti- diabetic effects of ethanol extract of *Artemisia princeps* in C57BL/6 mice fed a high- fat diet. Food Funct, v.2, p. 45- 52, 2011.

YANG, J.; HU, J.; ZHU, C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol., 93, 1, p. 257-261, 2021.

YUN, J.W. Possible anti-obesity therapeutics from nature- A review. Phytochemistry, v. 71, p. 1625- 1641, 2010.

YOUNG- HYMAN, D. et al. Psychological status and weight- related distress in overweight or at-risk-for-overweight children obesity (Silver Spring, Md.), 2006.

ZENI, A.L.B.; PARISOTTO, A.V.; MATTOS, G.; HELENA, E.T.S. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 22, n. 8, p. 2703-2712, 2017.

ZORZELA, L.; BOON, H.; MIOR, S.; YAGER, J.; GROSS, A.; VOHRA, S. Serious adverse events associated with pediatric complementary and alternative medicine. European Journal of Integrative Medicine, v. 6, p. 467- 472, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido empregado na pesquisa intitulada “Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso”

Projeto: “Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso”

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Pesquisador Responsável: Prof^ª Dr^ª Flavia Maria Mendonça do Amaral

A pesquisa que contamos com a sua participação, constitui parte de um projeto da Universidade Federal do Maranhão, envolvendo diversos Departamentos, Cursos de Graduação e Pós-Graduação, contando com participação de vários professores, pesquisadores e alunos, sem benefícios financeiros ou econômicos para qualquer pessoa ou instituição envolvida; visando resgatar junto à população maranhense o conhecimento sobre espécies vegetais empregadas para perda de peso.

Nessa etapa da pesquisa, usaremos entrevistas em forma de perguntas, conversas informais e observações; garantindo-se que nenhuma etapa ocasionará constrangimento ou embaraço ao entrevistado. Vale esclarecer que todas as técnicas a serem empregadas foram previamente avaliadas e aprovadas por profissionais especializados na área.

Caso você aceite em participar desse estudo como entrevistado, deverá responder as perguntas, sozinho e/ou com nosso auxílio, sobre o uso terapêutico de espécies vegetais empregadas para perda de peso, caracterização da maneira que utiliza (formas de preparação, parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação); além dos dados socioeconômicos. Garantimos a você proteção de sua identidade, sem fazermos qualquer referência pessoal a nome, data de nascimento, endereço entre outros; bem como a liberdade de desistência da pesquisa a qualquer momento.

Enfatizamos que os pesquisadores e a UFMA, assumem o compromisso de retornar os resultados da pesquisa à sociedade.

Tendo lido e compreendido o objeto e finalidade desse estudo, caso concorde em participar, por favor, assine seu nome abaixo.

Gratos pela colaboração.

São Luís, ____/____/____

Assinatura do participante

Camila Arguelo Biberg
(98)98480- 5738

Dr^ª Flavia Maria Mendonça do Amaral
(98)98114- 7738

APÊNDICE B. Modelo da entrevista para etapa de coleta de dados etnofarmacológicos que será empregada na pesquisa intitulada “Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de

NÚMERO DA ENTREVISTA: _____

DATA: ____/____/_____

1. Dados do Usuário

1.1 Unidade de atendimento: pública privada

1.2 Sexo: feminino masculino

1.3 Idade: _____ anos

1.4 Bairro de residência: _____

1.5 Nível de escolaridade:

1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto

2º grau completo superior incompleto superior completo

outro _____

1.6 Faixa salarial familiar:

menos de 2 salários mínimos 2 a 4 salários mínimos

5 a 10 salários mínimos acima de 10 salários mínimos

1.7 Já utilizou ou utiliza plantas para fins medicinais?

sim não

Cite algumas: _____

1.8 Já utilizou ou utiliza espécies vegetais para perda de peso?

sim não

Cite algumas: _____

1.9 Em caso negativo:

1.9.1 Por que não utilizou?

não conhece não acredita dificuldade de acesso

só utiliza medicamento prescritos pelo médico

outro _____

1.9.2. Embora não utilizando você tem conhecimento de alguma espécie vegetal para perda de peso?

Se sim, qual? _____

sim não

(sendo a resposta do item 1.7 positiva, prosseguir com o questionário referente ao uso terapêutico da espécie vegetal)

2. Dados sobre o uso terapêutico de espécies vegetais para perda de peso

2.1 Como obteve informação sobre o uso terapêutico da espécie?

família/amigos profissional da saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro)

meio de comunicação (televisão, rádio, internet, folhetos, jornais ou revistas)

outros _____

2.2 Forma de preparação utilizada: _____

2.3 Forma de obtenção: _____

2.4 Onde você adquire a espécie vegetal?

mercado/feira livre farmácia/drogaria ervanaria outro _____

2.5 Onde você guarda a preparação obtida em sua casa?

na geladeira no armário outro _____

2.6 Qual o utensílio que você costuma usar para guardar a preparação?

em latas em depósitos de plásticos em depósitos de vidro

em qualquer recipiente outro _____

2.7 Qual a frequência de emprego da preparação?

- 1 vez por dia 2 vezes por dia 3 vezes por dia
 mais de 3 vezes por dia outro _____

2.8 Durante quanto tempo foi utilizado a(s) espécie(s) para perda de peso?

_____ dias _____ semanas _____ meses

2.9 Qual o nível de satisfação com o tratamento?

- ótimo bom não surtiu efeito

2.10 Quando você e/ou seu familiar utilizou planta no tratamento pela última vez, houve algum efeito prejudicial à saúde? (pode assinalar mais de uma opção)

- nenhum efeito dor de cabeça tontura alteração no coração azia
 enjoos cólicas abdominais gosto amargo e/ou metálico na boca má digestão
 outros _____

2.11 Você já ouviu alguma referência sobre toxicidade, perigo ou risco no uso da planta que você empregou na perda de peso?

- sim não

Se sim, quais? _____

2.12 Durante o período do tratamento com a preparação da planta foi utilizado outro produto ao mesmo tempo?

- sim não

Se sim, quais? _____

2.14 Durante o período do tratamento com a preparação da planta foi feita alguma restrição a alimentos, bebidas, atividades físicas ou outros?

- sim não

Se sim, quais? _____

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso

Pesquisador: Camila Arguelo Biberg

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65523017.0.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.999.641

Apresentação do Projeto:

O projeto "Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso" tem como pesquisador responsável a docente da Universidade Federal do Maranhão Camila Arguelo Biberg. O aumento de peso como sobrepeso ou obesidade é descrito como uma epidemia global, com mais de 1,9 bilhão de adultos acima do peso e mais de 600 milhões com obesidade, condição que proporciona aumento das taxas de morbidade e mortalidade, representando sérios problemas de saúde pública. Como o tratamento farmacológico é cada vez mais difícil, leva-se a busca por alternativas entre as quais destaca-se os recursos de origem vegetais. O potencial de produtos naturais para alterações de peso está em exploração, porém, ocasionam preocupação dada as comprovadas adulterações e riscos toxicológicos pelo uso contínuo, ressaltando a importância da realização de estudos para comprovação da segurança, eficácia e qualidade. Nesse sentido, os estudos etnofarmacológicos, com objetivo de testar as hipóteses sugeridas tradicionalmente, têm fornecido importantes subsídios no estabelecimento de critérios de inclusão e/ou exclusão de espécies vegetais para desenvolvimento dos estudos de validação, possibilitando o desenvolvimento de fitoterápicos a partir de espécies vegetais selecionadas por inquérito etnofarmacológico.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.999.641

Trata-se de estudo observacional, transversal analítico para coleta de dados etnofarmacológicos; será realizada a coleta nos bairros da cidade de São Luis, Maranhão, divididos em 07 (sete) distritos sanitários (Bequimão, Centro, COHAB, Coroadinho, Itaqui Bacanga, Tirical e Vila Esperança), será empregado como procedimento metodológico entrevistas estruturadas e semiestruturadas com foco na abordagem das espécies vegetais empregadas em redução de peso; em seguida a identificação botânica das espécies vegetais mais referidas de emprego em perda de peso a partir da análise dos dados etnofarmacológicos; seguida do estudo experimental: análises químicas, físicas, fitoquímicas e biológicas para avaliação da atividade in vitro, in vivo e ex vivo dos extratos das espécies selecionadas.

Para a coleta dos dados etnofarmacológicos será empregada amostra de conveniência, sendo selecionados indivíduos adultos, usuários de serviço de saúde público (das esferas administrativas federal, estadual e municipal), nos setores de nutrição, nutrologia, endocrinologia e pediatria, do município de São Luís/ MA, conforme a divisão em distritos sanitários, selecionados por amostragem aleatória simples. Fundamentado em estudos etnofarmacológicos locais (AMARAL, 2007; NEIVA et al., 2014; VIEIRA et al., 2014) será considerada prevalência de 30% do uso de plantas, erro de 5% e intervalo de confiança de 90% para delineamento do tamanho amostral. Serão excluídos desse estudo os portadores de deficiência mental e/ou com qualquer comprometimento no nível de consciência, que impossibilite resposta clara e objetiva. Os indivíduos que concordarem em participar serão esclarecidos do objeto do estudo e terão que assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os analfabetos que desejarem participar da pesquisa poderão fazê-lo confirmando o consentimento mediante registro das impressões digitais no TCLE. Coleta e análise dos dados etnofarmacológicos. Na primeira etapa da investigação será empregado como procedimento metodológico entrevistas estruturadas e semiestruturadas com foco na abordagem das espécies vegetais empregadas em redução de peso. Aos entrevistados que referirem o uso de plantas serão avaliadas como variáveis: forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contra indicação; além dos dados sócio-econômicos para caracterização dos entrevistados.

Objetivo da Pesquisa:

Este estudo tem como objetivo a validação de espécies vegetais da flora maranhense para emprego como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso corpóreo.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.999.641

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Assegura-se que a identidade dos participantes será confidencial e que os dados coletados serão utilizados exclusivamente para atender aos objetivos da pesquisa. A conduta de coleta que será através de um questionário, o qual foi elaborado sem inclusão de perguntas pessoais e/ou constrangedoras; portanto espera-se que os (as) entrevistados (as) não sofram riscos ou danos morais e/ou pessoais. Mas, embora com o cuidado na elaboração desse instrumento, pode, sim, ocorrer de algum entrevistado não se sentir à vontade ou constrangido para responder algum item contemplado na entrevista. Sendo assim, o (a) entrevistado (a) tem a liberdade total de recusar a participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ressalta-se também que o (a) entrevistado (a) não terá qualquer custo financeiro diante da pesquisa.

Benefícios:

Entre os benefícios, o desenvolvimento do estudo etnodirigido aqui proposto possibilitará obtermos dados da(s) forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, forma de preparação, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação a base de espécies vegetais para perda de peso, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação; além dos dados sócio-econômicos; possibilitando, assim, a caracterização do uso espécies vegetais para perda de peso na amostra em estudo. A análise desses dados juntamente permitirá o gerenciamento de ações inter e multidisciplinares relacionadas ao aproveitamento seguro e racional desse recurso como insumo produção de fitoterápicos e cosméticos, enfocando a promoção e apoio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo busca resgatar e valorizar o conhecimento tradicional de plantas empregadas terapêuticamente pela população maranhense, com ênfase na redução de peso garantindo à população o acesso a fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade na perspectiva da integridade da Atenção a Saúde e contribuição efetiva nas ações de Farmacovigilância em Fitoterapia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Recomendações:

Sem recomendações

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.999.641

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_854579.pdf	03/03/2017 15:58:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.pdf	03/03/2017 15:58:12	Camila Arguelo Biberg	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.docx	03/03/2017 15:57:59	Camila Arguelo Biberg	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/03/2017 15:56:32	Camila Arguelo Biberg	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoCamila.pdf	05/02/2017 11:56:11	Camila Arguelo Biberg	Aceito
Outros	declaracao.PDF	05/02/2017 11:29:22	Camila Arguelo Biberg	Aceito
Outros	anuencia.PDF	05/02/2017 11:28:53	Camila Arguelo Biberg	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 04 de Abril de 2017

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA

CIAEP:01.0341.2014

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "**Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso**" registrada com o nº 23115.007168/2016-20, sob a responsabilidade de **Flavia Maria Mendonça do Amaral**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **Aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA- UFMA) da Universidade Federal do Maranhão em reunião de 19/12/2016.

FINALIDADE	() Ensino (X) Pesquisa () Extensão
Vigência da autorização	02/01/2017 à 28/06/2019
Espécie/linhagem/raça	<i>Mus musculus</i> (camundongos) / Swiss
Nº de animais	45
Peso/Idade	25g / 21 dias e 8-12 semanas
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central – UFMA

Profa. Dra. Lucilene Amorim Silva
Presidente da Comissão de Ética no uso de animais-CEUA
UFMA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA
CIAEP:01.0341.2014

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "**Estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense como alternativa e/ou complemento terapêutico na perda de peso**" registrada com o nº 23115.007168/2016-20, sob a responsabilidade de **Flavia Maria Mendonça do Amaral**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **Aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA- UFMA) da Universidade Federal do Maranhão em reunião de 19/12/2016.

FINALIDADE	() Ensino (X) Pesquisa () Extensão
Vigência da autorização	02/01/2017 à 28/06/2019
Espécie/linhagem/raça	<i>Mus musculus</i> (camundongos) / Swiss
Nº de animais	45
Peso/Idade	25g / 21 dias e 8-12 semanas
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central – UFMA

Prof. Dra. Lucilene Amorim Silva
Presidente da Comissão de Ética no uso de animais-CEUA
UFMA



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Certidão

Cadastro nº AC40568

Declaramos, nos termos do art. 41 do Decreto nº 8.772/2016, que o cadastro de acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado, abaixo identificado e resumido, no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado foi submetido ao procedimento administrativo de verificação e não foi objeto de requerimentos admitidos de verificação de indícios de irregularidades ou, caso tenha sido, o requerimento de verificação não foi acatado pelo CGen.

Número do cadastro: **AC40568**
Usuário: **UFMA**
CPF/CNPJ: **06.279.103/0001-19**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Hancornia speciosa

Título da Atividade: **Avaliação da toxicidade subcrônica do tratamento oral com Hancornia speciosa Gomes em camundongos**

Equipe

FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL **UFMA**
Camila Arguelo Biberg Maribondo **UFMA**

Data do Cadastro: **16/07/2020 18:08:53**
Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **9:57** de **19/03/2021**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - **SISGEN**



[Home](#) > [User](#) > [Author](#) > [Submissions](#) > #64272 > [Summary](#)

#64272 SUMMARY

[SUMMARY](#) [REVIEW](#) [EDITING](#)

SUBMISSION

Authors	Camila Arguelo Biberg Maribondo, Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho, Tálison Taylon Diniz Ferreira, Lucas Martins França, Antonio Marcus De Andrade Paes, Flavia Maria Mendonça Amaral	
Title	Plant species used in weight loss: a review of toxicity studies	
Original file	64272-278462-2-SM.DOCX 2021-02-16	
Supp. files	64272-278472-1-SP.DOCX 2021-02-16	Add a Supplementary File
	64272-278474-1-SP.JPG 2021-02-16	
	64272-278475-1-SP.DOCX 2021-02-16	
	64272-278476-1-SP.DOC 2021-02-16	
Submitter	Camila Arguelo Biberg Maribondo	
Date submitted	February 16, 2021 - 08:03 PM	
Section	Environment	
Editor	Marcelo da Rosa	
	Marcelo Rosa	



Mary <mary@innovisionhm.com>

Seg, 07/09/2020 13:21

Para: Você



Thank you for submitting your article, "Plant species used in weight loss: an ethnopharmacological study in the urban area of São Luís, Maranhão, Brazilian northeast." to *Alternative Therapies in Health and Medicine*.

Based on a preliminary review your submission has been accepted for peer review based upon receipt of the following items:

1. Information concerning all authors, including credentials and educational background and email contact information
2. Please provide four to six colleagues that would be a resource for peer review.
3. Please provide a list of the last three successful publications you have been involved with.

Your study has been assigned #6630 please include this study number when referencing your submission.

Thank you again for your interest in [ATHM](#)

Sincerely,

Mary Shepard

Journal of Herbal Medicine

The potential of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) as a therapeutic and nutritional resource: a review study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	HERMED-D-20-01852R1
Article Type:	Review article
Keywords:	mangaba, biological activity, ethnopharmacology, alternative therapy, traditional medicine, popular use.
Corresponding Author:	Camila Biberg Maribondo UFMA: Universidade Federal do Maranhão BRAZIL
First Author:	Camila Biberg Maribondo
Order of Authors:	Camila Biberg Maribondo Elayne Costa da Silva Jessyca Wan Lume Godinho Talison Taylon Diniz Ferreira Denise Fernandes Coutinho Antonio Marcus de Andrade Paes Flavia Maria Mendonça do Amaral
Abstract:	<p>Introduction: <i>Hancornia speciosa</i> Gomes (Apocynaceae) (vernacular name: mangaba, mangabeira) is a widely popular therapeutic species with edible fruit that produces latex. The plant is among the ten species of Brazilian cerrado with priority study and preservation by the Ministry of the Environment of Brazil, a country with rich biodiversity. This study aimed to review the studies already developed with <i>Hancornia speciosa</i>. Methods: was conducted a literature review, comprising the taxonomy aspects, ethnopharmacology, biological activity, chemical composition and nutritional value and toxicity, available in databases (Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Litacs, Web of Science, Science Direct, PubMed, Food and Drugs Administration) and patent banks. Results: The species has several popular indications of medicinal uses in studies that attest the biological activity as an anti-inflammatory, antihypertensive and others. Isolated compounds including chlorogenic acid, L-(+)-bornesitol, rutin, quinic acid, naringenin-7-O-glycoside and polymeric proanthocyanidins are involved in the biological activities. Discussion / Conclusions: The mangaba fruit presents a nutritional potential, representing a healthy and functional food option. It is recognized the medicinal potential of the species, but it's evident the importance of continued pharmacological and chemical studies in the perspective of the development of new phytotherapeutic drugs.</p>

REVISTA CIÊNCIA E NATURA

Instruções aos autores para preparação dos artigos

01. **CIÊNCIA E NATURA** - Revista Científica do Centro de Ciências Naturais e Exatas da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos e artigos de revisão em português, espanhol ou inglês, referentes às áreas das ciências naturais e exatas, que deverão ser destinados com exclusividade.
02. Os artigos serão aceitos, preferencialmente, em língua inglesa. Artigos em inglês ou espanhol deverão conter abstract em português.
03. Deverá ser encaminhada, ao Presidente da Comissão Editorial, uma cópia do artigo editorada em uma das versões do Word for Windows, com a seguinte configuração de página: tamanho do papel A5; espaçamento entre linhas 1,5cm; parágrafo 2,0cm; margens: sup. 2,0cm, inf. 2,0cm, esq. e dir. 1,9cm; tipo de fonte Arial T9. Esta cópia deverá ser acompanhada do disquete.
04. No cabeçalho deverão constar: título do artigo, autor(es) e local de atividades. Outras informações deverão ser colocadas como notas de rodapé.
05. O artigo deverá conter, preferencialmente, os seguintes tópicos: resumo, summary, introdução, desenvolvimento do trabalho (material e método, resultados, discussão), conclusões, agradecimentos e bibliografia citada.
06. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados Figuras, e terão número de ordem. Estas Figuras devem ser enviadas com suas respectivas legendas, e feitas em editor gráfico.
07. As citações bibliográficas devem obedecer, preferencialmente, as normas da ABNT.
08. Notas de rodapé deverão ser marcadas com asteriscos, no alto à direita das palavras, e colocadas abaixo do texto da página em que são citadas.

09. O autor poderá sugerir nomes de consultores para opinar sobre o artigo.
10. A Revista fornecerá 10 separatas, por artigo, para os autores, livre de taxas.
11. Antes de sua publicação os artigos serão revisados pelo(s) autor(es).
12. Os casos omissos serão resolvidos pela Comissão Editorial da CIÊNCIA E NATURA.

Alternative Therapies in Health and Medicine

INFO FOR AUTHORS

Alternative Therapies in Health and Medicine (ATHM) is an international scientific forum for the dissemination of peer-reviewed information indexed in the National Library of Medicine to healthcare professionals regarding the use of complementary and alternative therapies in promoting health and healing.

Topics on this page include the following. Click on a link below to scroll to that section.

Writing for *Alternative Therapies in Health and Medicine*

Types of Manuscripts to Submit

Manuscript Formatting and Other Details

Submitting Manuscripts/Manuscript Processing

ATHM Contact Information

Checklist for Authors

WRITING FOR ALTERNATIVE THERAPIES IN HEALTH AND MEDICINE

The editors of *Alternative Therapies in Health and Medicine* invite authors to submit original papers for consideration. Papers most likely to be published are those that present authoritative information and important new ideas on emerging therapies in health and medicine and their integration into the healthcare system for the promotion of health and wellness as well as the prevention and treatment of illness. Our readers are primarily physicians and other licensed healthcare practitioners. When submitting a manuscript to *ATHM*, please consider this audience. One way to determine if your paper is likely to be published is to show a draft of your manuscript to members of the medical community whose area of expertise is discussed in your paper. If they have difficulty understanding your paper, so, in all probability, will our editors and our readers. Emerging therapies in health and medicine include topics such as the following:

- Acupressure
- Anthroposophy
- Ayurveda
- Bioelectromagnetic therapy
- Biofeedback
- Chiropractic
- Craniosacral therapies
- Creative therapies
- Diet and nutrition
- Environmental medicine
- Health promotion
- Herbal medicine/phytotherapy
- Homeopathy
- Hypnotherapy
- Imagery
- Indigenous medical practices
- Massage/manual therapies
- Meditation
- Medical acupuncture
- Mind-body therapies
- Naturopathy
- Oriental medicine
- Osteopathic medicine
- Psychoneuroimmunology
- Psychotherapy
- Reflexology
- Reiki
- Relaxation/stress reduction
- Spiritual healing
- Tibetan medicine
- Traditional Chinese medicine
- Unani
- Yoga

TYPES OF MANUSCRIPTS TO SUBMIT

Following is an overview of the types of articles *ATHM* publishes.

PEER-REVIEWED SUBMISSIONS

ORIGINAL RESEARCH MANUSCRIPTS

Original Research—Original research is often but not always a randomized clinical trial (RCT). Intervention studies, cohort studies, case-control studies, epidemiologic assessments, observational studies reported according to the STROBE guidelines (www.strobe-statement.org), and surveys are other examples of original research. A clinical trial is a study that prospectively (and often randomly)

assigns human participants to intervention or comparison groups to evaluate the cause-and-effect relationship between an intervention and an outcome. All clinical trials must be registered before submission of a manuscript based on the trial, and the registration information should be included along with the submission. Trial registries include but are not limited to the following: <http://www.actr.org.au/>; <http://www.clinicaltrials.gov>; <http://isrctn.org/>; and <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>. All randomized clinical trials should include a CONSORT flow diagram and checklist (available at <http://www.consort-statement.org/index.aspx?o=1030>). Original research manuscripts should include an abstract that states one or more study objectives; the study setting, participant information with inclusion and exclusion criteria; the key features of any intervention(s); the primary outcome measures; the study results; discussion (including limitations) placing the results in context with the published literature; and conclusions. Data included in research reports must be original and should be as timely as possible. A structured abstract is required. See instructions for preparing structured abstracts below. Recommended length: 3000 to 5000 words (not including abstract, tables, figures, and references).

Brief Reports and Pilot Studies—These are short reports of original studies or evaluations or unique reports of case series. A structured abstract is required. Recommended length is between 750 and 2000 words (not including abstract, tables, figures, and references). They should include approximately 10 to 20 references and no more than 4 tables/figures. Authors should follow all requirements for original research manuscripts (see above) when submitting brief reports or pilot studies, including the understanding that they have not been published or submitted elsewhere.

REVIEW MANUSCRIPTS

Narrative Reviews—Narrative reviews usually address broad topic areas rather than a few tightly formulated questions. Narrative reviews often do not have a Methods section to describe the process of selecting the studies that the author discusses in the text. Narrative reviews tend to lecture about a topic and may suggest future research.

Systematic Review (Including Meta-analysis)—Systematic reviews educate by describing evidence to the reader. They are critical assessments of research literature pertaining to clinical topics, emphasizing factors such as cause, diagnosis, treatment, and therapy. Articles or data sources should be systematically reviewed according to clear criteria, preferably with a protocol written in advance. The data sources should be current and a structured abstract is required. If a meta-analysis is done it should follow QUORUM (www.consort-statement.org/mod_product/uploads/QUORUM%20checklist%20and%20flow%20diagram%201999.pdf) or MOOSE (www.consort-statement.org/mod_product/uploads/MOOSE%20Statement%202000.pdf) guidelines.

CASE REPORTS

Case reports generally use one (or more) specific case(s) to illustrate an interesting outcome, most commonly with a unique or innovative treatment. Case reports are designed to inform and offer innovative therapeutic approaches. Practitioners should present a clear diagnostic situation whenever possible and then explain the treatment. The case report should include the history, examination, investigations, case management, and outcome. The discussion section that follows should educate the reader about the treatment that was used. Case reports usually range from 600 to 1500 words and contain between 5 and 10 references. Pictures or graphs may be helpful. Consent for publication must be obtained from the patient.

RESEARCH LETTERS

Research letters reporting original research should not exceed 900 words of text and 10 references and may include a table or figure. They are not required to include an abstract but should follow the guidelines listed above for clinical trials. These research letters are peer reviewed.

HYPOTHESES

Critical assessments of emerging therapies discussing potential mechanisms of action and implications for the practice of medicine and the integration of emerging therapies into the healthcare delivery system are encouraged. Manuscripts usually contain between 3000 and 6000 words and are accepted for consideration with the understanding that they have not been published or submitted elsewhere. These manuscripts are peer reviewed.

NON-PEER REVIEWED SUBMISSIONS

LETTERS TO THE EDITOR

Letters discussing a recent article will be considered if they are received within 6 weeks of the article's publication. Letters may have no more than 5 authors and should not exceed 500 words of text and 7 references unless approved by the editor in advance. The letter should include the names and academic degrees (if any) for all authors, as well as the e-mail address for the corresponding author. Letters will be published at the discretion of the editors and shortened or edited for style and content.

AUTHOR REPLY LETTERS

Replies by authors should not exceed 600 words of text and 8 references and should be submitted by one of the original authors of the manuscript.

BOOK REVIEWS

Book reviews are written by request, are generally from 300 to 400 words, and follow the structured format outlined below.

1. **Audience:** In a phrase or two, describe the field of medicine to which the book applies (eg, clinical research, oncology, cardiology) and the types of health professionals who would most benefit from reading the book.
2. **Purpose:** A brief overview indicating the author's goal in writing the book.
3. **Overview/Highlights:** A general summary of the contents of the book, focusing on where the book succeeds in relating new and valuable information to readers.
4. **Limitations:** A brief summary of the book's weaknesses, such as information that should have been covered, unsubstantiated claims, cumbersome writing style.
5. **Commentary:** Final thoughts on the book, perhaps including other books of interest on the same topic and a discussion of how this book compares to those. Information already addressed in the book review should not be repeated here.

MANUSCRIPT FORMATTING AND OTHER DETAILS

Manuscript Content

Your manuscript should be formatted according to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (www.icmje.org). You may also find the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement helpful for describing a randomized, controlled trial (www.consort-statement.org).

Authorship

Disputes over authorship, and multiauthorship in particular, are better resolved early on, preferably before a study begins. The author who is designated as "corresponding author" when the manuscript is submitted will be asked to approve editorial changes to the article on behalf of all authors prior to publication of the article.

Ethics

When human experimentation is being reported, include a statement to confirm that the work was done in accordance with the appropriate institutional review body and carried out with the ethical standards set forth in the Helsinki Declaration of 1975. When laboratory animals are used, there should be a statement that the work was carried out according to the National Research Council's protocol for, or any national law on, the care and use of laboratory animals.

Abstracts

Abstracts should be approximately 250 to 300 words for original research and reviews and are used to summarize the paper. Abstracts are not required for hypotheses, research letters, case reports, editorials, columns or commentaries, book reviews, or other intermittent special publications. Abstracts for original research and reviews should include the following headings whenever possible: Background/Context, Objective, Methods/Design, Setting, Participants, Interventions, Primary Outcome Measures, Results, Conclusions, and Trial Registry information. The structure for abstracts is as follows:

- **Background:** One or two sentences explaining why this study is necessary and important.
- **Primary Study Objective:** What are the primary study objectives?
- **Methods/Design:** Outline the key elements of the study design, including a sample size calculation.
- **Setting:** Where the study was done (how many sites, what kind of sites, etc).
- **Participants:** Who participated in the study as well as their key demographic characteristics, the dropout rate, adverse events, etc.
- **Intervention:** The key features of the intervention must be described. Trademarked product names should not be used.
- **Primary Outcome Measures:** What outcome measures were used to measure the primary study objectives. These should be specified in advance (in the trial registry, for example).
- **Results:** The results of the primary outcomes of the study, such as risk, confidence intervals, numbers needed to treat, or *P*-values, should be quantified and reported.
- **Conclusion:** Conclusions supported by the results should be discussed as well as the clinical implications.

References

Start references on a separate page following the text, and number them consecutively in the text by order of appearance. In the text, designate reference numbers either as superscript or on the line in parentheses. (Do not use the footnote or endnote function in Word.) Abbreviate journal titles according to Index Medicus. If in doubt, cite complete journal name. Follow the format and punctuation set forth in the *AMA Manual of Style*, 10th ed, as illustrated in the following examples. Do not use periods in abbreviations of journal titles. List all authors, but if the number exceeds 6, list the first 3 names followed by "et al."

Journal article

Pert CB, Dreher HE, Ruff MR. The psychosomatic network: foundations of mind-body medicine. *Altern Ther Health Med*. 1998;4(4):30-41.

Book chapter

Schiffman JD. Immunology of influenza. In: Cane MB, ed. *Viruses and Influenza*. Orlando, FL: Academic Press; 1990:191-196.

Book

Avery GB. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Neonate*. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1987.

Tables

Number and title tables consecutively in the order in which they are mentioned in the text. Each column within a table should have a heading. Define abbreviations in the legend.

Figures

If you are unable to submit figures electronically, submit 1 copy by post. On the back of the copy note the figure number, last name of the primary author, and orientation (top/left/right). Include the name of the photographer or illustrator, if applicable. In clinical photographs in which the patient can be recognized, include a release signed by the patient or guardian granting permission to publish the photograph. If permission is not obtained, the photograph will be edited to ensure anonymity.

Permissions

If any material in the manuscript is from a prior copyrighted publication, a letter of permission from the copyright holder to reproduce the material should be included. If a photo or illustration does not belong to the author, it must be accompanied by a letter of permission from the copyright holder to reproduce it. Those cited in personal communications (verbal or written) also must grant the author written permission for the use of their names and/or material.

Proprietary Interest

Authors with financial or proprietary interest in the subject matter or materials discussed (eg, employment, stock ownership, honoraria, etc) will be asked to submit a statement for publication on the first page of the article.

Drug Names

Use full generic names only, including inactive moiety. The trade name of a drug may be cited in parentheses the first time the generic name appears.

Abbreviations and Symbols

With the exception of standard units of measurements, avoid abbreviations. Do not use abbreviations in the title or abstract. When using a large number of abbreviations, list them in a table.

Reprints

Upon publication, authors will receive 2 complimentary copies of the issue in which their article appears. If you wish to purchase additional copies or reprints, notify the managing editor when you grant final approval of your edited article.

SUBMITTING MANUSCRIPTS/MANUSCRIPT PROCESSING

All manuscripts must be submitted electronically to athmsubmissions@innovisionhm.com. They are usually acknowledged and assigned a manuscript number within a week of receipt in our office. The manuscript number should be used in all future communications with InnoVision Health Media.

Include your mailing address, phone number, and fax number in your e-mail message as well as an electronic version (Microsoft Word preferred) of each item listed in the checklist below. Tables and figures should be included as attachments if possible. If they cannot be sent as attachments, please send a high-quality hard copy by post.

Manuscripts should be submitted as a series of files including a cover letter, the manuscript (including title page, the abstract, manuscript text, and references), and all tables, figures, and legends. Please submit a signed copy of the [copyright transfer form](#). Most submissions are subject to peer review (see details below). Presentation of data at scientific meetings does not preclude submission.

Peer Review

The majority of manuscripts submitted to us are put through peer review. The time from receipt of initial submission to final editorial decision takes an average of 3 to 6 months. Manuscripts that our editors believe warrant rapid publication (most commonly original research) will be peer-reviewed as quickly as possible, with a goal of publication of within 2 months after receipt of the manuscript. We follow the International Committee for Medical Journal Editors (www.icmje.org) on publication guidelines and encourage authors to follow their recommendations if possible.

One of the journal's editorial staff will read your paper to assess the validity, originality, and significance of the work presented. Our acceptance rate is low; an important feature of our selection process is that many papers are turned away on the basis of in-house evaluation alone. That decision will be communicated quickly. Positive in-house reviews by the editorial staff are followed by peer review. If the manuscript is sent out for peer review, you will be informed by the editorial coordinator. Reviews are blinded; that is, authors and reviewers are not identified by name during the review process. After the manuscript has been reviewed, you will be informed whether it has been accepted for publication, rejected, or requires revision.

Revisions

Revisions may be requested for submissions that pass the initial review stages. This does not constitute acceptance for publication but is an invitation to strengthen your paper for further scrutiny. After revision, your paper may again be subjected to a full peer review, usually by the same reviewers. The reviewers' comments must be answered or rebutted in the text of the manuscript (where applicable) and in a separate, accompanying letter to facilitate the review of your revised manuscript. Some of the comments will be technical and some substantive; all should be addressed.

Decision

You will be notified via e-mail of the final decision about your submission.

Accepted Manuscripts

At the time your paper is accepted for publication, you may refer to it as being "in press." No publication date will be set at this time; an edited version of your manuscript will be sent to you for approval, and you will be notified when a publication date has been established. We increasingly publish articles online ahead of print publication. You will be informed at least a week in advance of the online publication dates. The online article is identical to the print version and is citable by the digital object identifier (DOI).

Rejected Manuscripts

Sometimes we make mistakes in rejecting a manuscript, and if you think we have, we would like to hear an appeal from you for us to reconsider our decision. In your appeal, please tell us why you think our decision to reject your manuscript was mistaken and set out your specific responses to comments you feel are the main reason for your manuscript being rejected.

OUR CONTACT INFORMATION

Alternative Therapies in Health and Medicine

Attention: Submissions

2995 Wilderness Place, Suite 205

Boulder, CO 80301

Phone: (303) 565-2014

Fax: (303) 440-7446

E-mail: athmsubmissions@innovisionhm.com

CHECKLIST FOR AUTHORS

Cover Letter

With each manuscript submitted, include a cover letter that explains why you think this journal in particular should publish your paper. The paper may be longer than requested; please take this opportunity to say what concessions you might be prepared to make (eg, omission of a table or shortening of the methods).

Copyright Transfer

- All authors are required to sign a transfer of copyright agreement. To download a copy of this form, [click here](#). If you have trouble printing this document on a Mac, click on and hold the link. When a menu displays, select the option to save the link to disk. On a PC, right click on the link, then select the option to save the link to disk.
- We accept that certain authors (eg, government employees in some countries) are unable to transfer copyright. However, such open-access policies do not give anyone other than *Alternative Therapies in Health and Medicine* the right to make in any form facsimile copies of the version printed.

Manuscript

Please send an electronic version of your manuscript, including the following:

- Title page, to include
 - Title of manuscript
 - Running title
 - Authors' full names in publishing order, with degrees, ranks, credentials, and affiliations
 - Corresponding author's name, address, and telephone numbers, fax numbers, and e-mail address
 - Institution(s) in which the work was performed
 - Grants or other financial support used for the study
- Abstract, on a separate page, including title, structured abstracts up to 250 words, unstructured up to 150 words
- Text, starting on a new page, printed on one side of each page only
- References, starting on a new page, numbered consecutively as they appear in the text, and following the format of the most recent edition of the *AMA Manual of Style*—currently the 10th edition
- Tables, including title and legend, if applicable
- Figures (if submitting a hard copy, 1 copy of each, labeled on the back with primary author's last name, figure number, and orientation, eg, top/left/right), including figure title and legend
- Permissions (eg, for personal communications or reproduced figures)
- Acknowledgments (obtain written permission from each person listed in this section)



TABLE OF CONTENTS

●	Description	p.1
●	Audience	p.1
●	Impact Factor	p.2
●	Abstracting and Indexing	p.2
●	Editorial Board	p.2
●	Guide for Authors	p.4



ISSN: 2210-8033

DESCRIPTION

The *Journal of Herbal Medicine* is a peer reviewed journal which aims to serve its readers as an authoritative resource on the profession and practice of **herbal medicine**. The content areas of the journal reflect the interests of **Medical Herbalists** and other **health professionals** interested in the clinical and professional application of **botanical medicines**. The objective is to strengthen the research and educational base of **herbal medicine** with research papers in the form of case studies, original research articles and reviews, monographs, clinical trials and relevant in vitro studies. It also publishes policy statements, opinion pieces, book reviews, conference proceedings and profession related information such as **pharmacovigilance** reports providing an information source for not only the **Herbal Practitioner** but any **Health professional** with an interest in **phytotherapy**.

Potentially the premier journal in its field, the journal welcomes papers that stimulate research and interest in **herbal medicine** education and practice that disseminate information about its clinical tradition, best practices, skills and knowledge, e.g. in the area of

- **Traditional medicine, ethnobotany and western herbal medicine**
- **Herbal therapeutics, phytomedicine and herbal preparations**
- **Medicinal plants in healthcare, clinical trials and pilot studies**
- **Biological and pharmacological effects of plant extracts**
- **Medicinal plants and their anti-inflammatory, anti-cholesterol, hypotensive, antispasmodic, anti-diabetic, anticancer, antiviral, antibacterial and antifungal activity**

We do not publish papers

- whereby the focus and primary experimental method involves the use of animals
- that only focus on in vitro studies relating to antioxidant activity

AUDIENCE

medical herbalists, pharmacologists, toxicologists, pharmacists, pharmacognosists, phytotherapists (clinicians), biochemists, botanists, general practitioners, CAM practitioners, allied health professionals

IMPACT FACTOR

2019: 2.221 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2020

ABSTRACTING AND INDEXING

Embase
Scopus
Science Citation Index

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

B. Pendry, University of East London, London, United Kingdom

Associate Editors

R. Frost, University College London, London, United Kingdom
M. Henshaw, Ocotillo Herbals, Cincinnati, Ohio, United States
R. Lazarou, Laz Wellbeing Ltd, London, United Kingdom
M. Mackonochie, Brighton Apothecary, Brighton, United Kingdom
M. Rahman, University of East London, London, United Kingdom

Submissions Editor

Ally Broughton, The National Institute of Medical Herbalists Ltd, Exeter, United Kingdom

Editorial Office Manager

Verena Eichhorn, Halifax, Canada
Claudia Taubenheim, Kiel, Germany

Editorial Board

R. Adams, Middlesex University, London, United Kingdom
A. Asase, University of Ghana, Department of Plant and Environmental Biology, Accra, Ghana
J. Barker, The National Institute of Medical Herbalists Ltd, Exeter, United Kingdom
A. Broughton, Edingburgh, Exeter, UK
K. Busia, West African Health Organisation, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso
C. Cabrera, Innisfree Farm and Botanic Garden, Courtenay, British Columbia, Canada
U Çakılcıoğlu, Munzur University, Tunceli, Turkey
A. Chevalier, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States
D.C. Christie, British Homeopathic Association, Luton, United Kingdom
M. Collins, British School of Osteopathy, London, United Kingdom
P. Conway, The National Institute of Medical Herbalists Ltd, Exeter, United Kingdom
D.C. Corrigan, The University of Dublin Trinity College, Dublin, Ireland
A. Denham, University of Central Lancashire School of Health Sciences, Preston, United Kingdom
T. Elujoba, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria
S. Evans, Southern Cross University, Lismore, New South Wales, Australia
C. Fisher, Nelson, New Zealand
J. Gao, Henan University of Technology, Zhengzhou, China
P. Houghton, University College London, International Association of Traditional Medicines, London, United Kingdom
J. C. Kalita, Gauhati University, Guwahati, India
S.L. Lannan, Edinburgh Napier University, Edinburgh, United Kingdom
M.F. Mahomoodally, University of Mauritius Faculty of Science Department of Health Sciences, Réduit, Mauritius
M. Matsabisa, University of the Free State, Bloemfontein, South Africa
M. McIntyre, Midsummer Clinic, Chipping Norton, United Kingdom
A.M.C. McQuade Crawford, The National Institute of Medical Herbalists Ltd, Exeter, United Kingdom
P. K. Mukherjee, School of Natural Product Studies, Department of Pharmaceutical Technology, Jadavpur University, Kolkata, India
N. Nissen, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
M.A. Rashid, Dhaka University, Dhaka, Bangladesh
P. Rasmussen, Harvest Natural Health Centre, Auckland, New Zealand
A. Romm, The UltraWellness Center, Lenox, Massachusetts, United States
A. Sanchez-Medina, Veracruzana University, Xalapa, Mexico
M. Sharifi-Rad, University of Zabol Department of Range and Watershed Management, Zabol, Iran, Islamic Republic of

A. Stobart, Middlesex University, London, United Kingdom
G. Tobyn, University of Central Lancashire School of Health Sciences, Preston, United Kingdom
R. Upton, American Herbal Pharmacopoeia, Soquel, California, United States
G. Webb, University of East London, London, United Kingdom
J. Whitehouse, University of Westminster, London, United Kingdom
D. Winston, David Winston's Center for Herbal Studies, Riegelsville, Pennsylvania, United States
R. Young, Oxford, United Kingdom

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

The *Journal of Herbal Medicine* is a peer reviewed journal which aims to serve its readers as an authoritative resource on the profession and practice of herbal medicine. The content areas of the journal reflect the interests of Medical Herbalists and other health professionals interested in the clinical and professional application of botanical medicines. The objective is to strengthen the research and educational base of herbal medicine with research papers in the form of case studies, original research articles and reviews, monographs, clinical trials and relevant *in vitro* studies. It also publishes policy statements, opinion pieces, book reviews, conference proceedings and profession related information such as pharmacovigilance reports providing an information source for not only the Herbal Practitioner but any Health professional with an interest in botanical medicine.

Potentially the premier journal in its field, the journal welcomes papers that stimulate research and interest in herbal medicine education and practice that disseminate information about its clinical tradition, best practices, skills and knowledge.

We do not publish papers:

Whereby the focus and primary experimental method involves the use of animals. We also will not publish articles that only focus on *in vitro* studies relating to antioxidant activity. Where the evidence base of the research paper focuses primarily on animal models and actual descriptions of animal studies are used as the main evidence. In review papers, citations of animal studies should be limited as far as possible.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Informed consent

Identifying information, including patients' names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Images of patients or volunteers should not be used unless the information is essential for scientific purposes and explicit permission has been given as part of the consent. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.

Human rights

Studies on humans require local organizational ethics committee approval. When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5). If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach, and demonstrate that the institutional review body (ethics committee) explicitly approved the doubtful aspects of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Taxonomy - voucher specimens

It is general practice that in research involving plant material voucher specimens should be deposited in a recognised herbarium. These voucher specimens need to be fully cited within the article (herbarium reference number) along with the origin of the plant material, method of authentication (e.g. expert botanist) and form of the plant material being used.

Authors are requested to check the taxonomic validity of the plant names using one of the international data bases, and preferably <http://www.theplantlist.org>. These requirements are often ignored in clinical studies of herbal preparations. Authors are referred to the following paper that clearly indicates that correct taxonomic nomenclature is an essential requirement in such studies: [Rivera et al. J. Ethnopharmacology 2014](#)

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek

gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Author contributions

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following. [More details and an example](#)

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submission address

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/hermed/default.aspx> (available as of early 2011).

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a double blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review](#).

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are optional yet highly encouraged for this journal, as they increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

Structured abstract:

The abstract should be structured with four sub-headings: Introduction (which should include the aim of the study), Methods (materials used, methodology), Results, Discussion/Conclusions. The text should not exceed 250 words and has to be presented at the beginning of the paper. Unsubstantiated speculation should not be included. Footnotes may not be used. References must provide complete publication data.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/journal-of-herbal-medicine>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

Text: All citations in the text should refer to:

1. *Single author:* the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;
2. *Two authors:* both authors' names and the year of publication;
3. *Three or more authors:* first author's name followed by 'et al.' and the year of publication.

Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references can be listed either first alphabetically, then chronologically, or vice versa.

Examples: 'as demonstrated (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan and Jones, 1999)... Or, as demonstrated (Jones, 1999; Allan, 2000)... Kramer et al. (2010) have recently shown ...'

List: References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2010. The art of writing a scientific article. *J. Sci. Commun.* 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon.* 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

Strunk Jr., W., White, E.B., 2000. *The Elements of Style*, fourth ed. Longman, New York.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G.R., Adams, L.B., 2009. How to prepare an electronic version of your article, in: Jones, B.S., Smith, R.Z. (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*. E-Publishing Inc., New York, pp. 281–304.

Reference to a website:

Cancer Research UK, 1975. Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/> (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T., 2015. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. *Mendeley Data*, v1. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Writing a review article

A review article is a critical, constructive, scientific analysis of the literature in a specific field that relies on previously published literature or data. It is a stand-alone publication. Literature reviews as part of undergraduate/Masters and doctoral theses are not acceptable. Reviews submitted to the Journal of Herbal Medicine must show relevance to herbal practice. The introduction should give theoretical or practical justification for the need for a review and provide information about the context, indicate the motivation for the review, define the focus, the research question and explain the text structure. All reviews must have a methods section. The methods section contains for example: information about data sources (e.g. bibliographical databases), search terms and search strategies, selection criteria (inclusion/exclusion criteria) the number of studies screened, and the number of studies included, statistical methods of meta analysis. Systematic reviews and meta-analysis should follow the PRISMA guidelines. A review article should include a critical analysis of the data presented in a discussion and conclusion, this should include implications of the findings and needs to highlight the achievements and specific scientific gaps in our knowledge and identify what further research is the priority.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>