

## PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DA *ALEURITES MOLUCCANA*

Matheus Camargos de Britto Rosa<sup>1</sup>, Maria Eduarda de Souza Teixeira Campos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professor Mestre do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Lavras (UNILAVRAS), Lavras-MG, Brasil.  
E-mail: matheusveterinaria@hotmail.com

<sup>2</sup>Mestranda do Programa de Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras-MG, Brasil.

Recebido em: 15/11/2021 – Aprovado em: 15/12/2021 – Publicado em: 30/12/2021

DOI: 10.18677/EnciBio\_2021D44

trabalho licenciado sob licença [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

### RESUMO

As plantas medicinais possuem princípios ativos que podem auxiliar no tratamento de doenças. Dentre as com potencial terapêutico, destaca-se a *Aleurites moluccana* (AM), que vem sendo utilizada popularmente para o tratamento de gastrite, febre, dores, diarreia, asma e inflamações. Além disso, aparenta ter efeitos antibacterianos, antivirais e emagrecedores. Com o objetivo de avaliar as propriedades funcionais da AM e encontrar respostas sobre seu potencial terapêutico, uma análise foi realizada seguindo a metodologia de revisão sistemática. Assim, uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct e Bireme foi conduzida, utilizando as seguintes combinações: “*Aleurites moluccana*” or “*candlenut*” and “function” or “effects”. Foram encontradas 284 referências, sendo que 270 foram excluídas (por se tratar de artigos de revisão, anais de congresso, editoriais, teses, dissertações, notas e capítulos de livros) e 14 foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos (ensaios experimentais e/ou clínicos que avaliaram as funções e/ou efeitos da AM). Observou-se que a AM pode reduzir a dor e a inflamação. Ademais, pode diminuir a nocicepção mecânica, inibindo a sensibilização provocada por lesão nervosa ou inflamatória. Ainda melhorou o processo de cicatrização, reduzindo o desenvolvimento bacteriano e viral, além de atuar no metabolismo lipídico. Conclui-se que as características funcionais e os efeitos demonstrados pela AM indicam o seu potencial medicinal. Porém, mais estudos são necessários de forma a fornecer melhor evidência científica de seus efeitos terapêuticos e potenciais efeitos colaterais.

**PALAVRAS - CHAVE:** *Aleurites moluccana*; Efeitos; Propriedades terapêuticas

### THERAPEUTIC PROPERTIES OF *ALEURITES MOLUCCANA* - SYSTEMATIC REVIEW

#### ABSTRACT

Medicinal plants have active principles that can aid in the treatment of diseases. Among those with therapeutic potential, *Aleurites moluccana* (AM) stands out, which has been popularly used for the treatment of gastritis, fever, pain, diarrhea, asthma, and inflammation. In addition, it appears to have antibacterial, antiviral, and weight-loss effects. With the objective of evaluating the functional properties of AM and

finding answers about its therapeutic potential, research was carried out following the systematic review methodology. Thus, an electronic search in the databases Pubmed, Scopus, Science Direct and Bireme was conducted, using the following combinations: "*Aleurites moluccana*" or "candlenut" and "function" or "effects". A total of 284 references were found, of which 270 were excluded (because they were articles of revision, annals of congress, editorials, theses, dissertations, notes, and book chapters) and 14 were selected according to established inclusion criteria (experimental and/or clinical assays that evaluated the functions and/or effects of AM). It has been observed that AM can reduce pain and inflammation. In addition, it may decrease mechanical nociception, inhibiting sensitization caused by nerve or inflammatory injury. It also improved the healing process, reducing bacterial and viral development, as well as acting on lipid metabolism. It is concluded that the functional characteristics and effects demonstrated by AM indicate its medicinal potential. However, more studies are needed to provide better scientific evidence of its therapeutic effects and potential side effects.

**KEYWORDS:** *Aleurites moluccana*; Effects; Therapeutic properties

## INTRODUÇÃO

São ditas plantas medicinais aquelas que possuem um princípio ativo que atua no tratamento de doenças, sendo capazes de curar. O uso de produtos naturais e medicamentos fitoterápicos baseados em plantas medicinais vêm crescendo nos últimos anos, buscando tratar doenças e melhorar a saúde de uma maneira geral (CERCATO *et al.*, 2015). Contudo, a segurança dessas plantas é um grande desafio encontrado, pois sua utilização muitas vezes não possui regulamentação por instituições de saúde e em boa parte dos casos as indicações são feitas por pessoas que possuem o conhecimento popular (WEGENER *et al.*, 2015).

Dentro deste contexto, encontra-se a *Aleurites moluccana* (L.) Willd (AM), denominada popularmente no Brasil por “Nogueira da Índia” ou “Nogueira de Iguapé” e conhecida por nomes como Kukui no Havaí, Candlenut nos EUA e Tuitui nas Ilhas Cook (CESCA *et al.*, 2012). Ela é uma planta medicinal pertencente à família *Euphorbiaceae*, proveniente da Malásia e Índia, utilizada pela medicina popular para o tratamento de gastrite, febre, dores, diarreia, asma e inflamações de uma maneira geral (YOUNG *et al.*, 2005; NIAZI *et al.*, 2010; QUINTÃO *et al.*, 2012; HOEPERS *et al.*, 2015), podendo ainda apresentar efeitos antibacterianos (LOCHER *et al.*, 1995) e antivirais (LOCHER *et al.*, 1996). Sua semente vem sendo utilizada por pessoas em busca de um emagrecimento rápido devido suas propriedades laxativas e diuréticas (SIDDIQUE *et al.*, 2011).

Assim, pesquisas relacionadas à elucidação das propriedades funcionais da AM mostram-se pertinentes, uma vez que alguns de seus estudos relataram características importantes. Neste sentido, uma revisão sistemática, ao reunir informações sobre determinado assunto, pode esclarecer algumas dúvidas sobre o tema supracitado (SILVA *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2014). Desta forma, a presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar as propriedades funcionais da AM e encontrar respostas concretas sobre seu potencial terapêutico.

## **MATERIAL E MÉTODOS ESTRATÉGIA DE PESQUISA**

Em julho de 2021 foi conduzida uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct e Bireme, utilizando os indicadores booleanos “and” e “or” com as seguintes palavras-chave: *Aleurites moluccana*, *candlenut*, *function* e *effects*, usando os operadores booleanos “and” e “or” de acordo com as seguintes combinações: “*Aleurites moluccana*” or “*candlenut*” and “*function*” or “*effects*”.

## **SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Dois indivíduos conduziram as buscas separadamente para a seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão. Foram selecionados todos os estudos em que eram avaliados funções e/ou efeitos da AM. A partir da busca inicial foram verificados os títulos e resumos dos artigos das bases de dados consultadas. Os casos de divergência foram analisados e discutidos por todos os pesquisadores em conjunto. Não houve restrição pelo idioma, se houve ou não utilização de animais nos estudos, espécies animais utilizadas nos estudos, dosagem, tamanho amostral, datas das publicações e período experimental.

Foram excluídos artigos de revisão, anais de congresso, editoriais, teses, dissertações, notas e capítulos de livros (Figura 1). Após a sessão de consenso os pesquisadores avaliaram os artigos selecionados na íntegra e nova discussão foi realizada para determinar a permanência ou exclusão dos artigos de acordo com os critérios pré-definidos.

## **CRITÉRIOS DE QUALIDADE**

Os critérios de qualidade foram adaptados de outras revisões sistemáticas (SILVA *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2014). Todos os artigos foram classificados com a pontuação variando de 1 a 3 de acordo com os itens descritos a seguir.

Para o número de animais foi estabelecido que os artigos que apresentaram seis ou mais animais por grupo experimental receberiam pontuação com valor 2, aqueles que possuíam menos do que 6 animais por grupo ou não especificaram esta variável ou fizeram estudos *in vitro* receberiam valor 1. Em relação aos trabalhos realizados *in vitro*, em que não foram utilizados animais, os trabalhos receberam pontuação 1 e os que utilizaram animais pontuação 2.

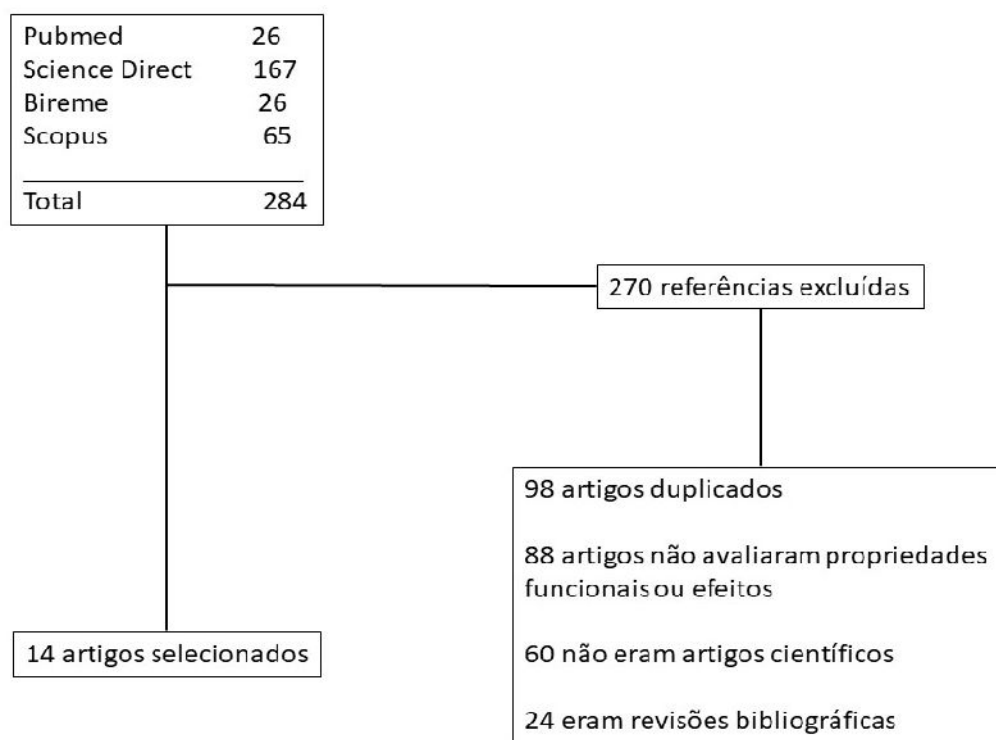
Para o critério características dos animais, que engloba espécie e gênero, foram classificados com pontuação 1 artigos em que não houve uso de animais ou não foram relatados, 2 quando relatou espécie ou gênero e 3 quando as duas variáveis foram citadas. Os critérios peso e idade dos animais foram avaliados com pontuação 3 quando relatados em conjunto, valor 2 quando informado apenas um dos parâmetros e pontuação 1 quando não apresentados pelo artigo ou não foram usados animais.

Também foram classificados os grupos experimentais sendo que a ausência de grupo controle recebeu pontuação 1, a presença de grupo controle recebeu pontuação 2 e a presença de grupos além do controle e experimentais obteve pontuação 3. Além disso, quando o estudo foi randomizado recebeu pontuação 2 e quando não, pontuação 1. Por fim todos os artigos tiveram a pontuação somada, indicando a classificação de qualidade e confiabilidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática (Tabela 2).

## RESULTADOS

Por meio da busca na literatura combinando as palavras-chave nas diferentes bases de dados acessadas, foram encontradas 284 referências, sendo que 270 foram excluídas e 14 foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos (Figura 1).

**FIGURA 1.** Seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.



Na tabela 1 são apresentados detalhes relacionados aos 14 artigos científicos selecionados e na tabela 2 a pontuação dos trabalhos de acordo com os critérios de avaliação. Dos artigos incluídos nessa revisão foram observados que a AM é capaz de reduzir a dor (MEYRE-SILVA *et al.*, 1998; CESCA *et al.*, 2012; QUINTÃO *et al.*, 2012; QUINTÃO *et al.*, 2014; QUINTÃO *et al.*, 2019) e a inflamação (SAID *et al.*, 2007; CESCA *et al.*, 2012; QUINTÃO *et al.*, 2014; HOEPERS *et al.*, 2015; QUINTÃO *et al.*, 2019).

A AM também proporciona redução da nocicepção mecânica, inibindo a sensibilização provocada por lesão nervosa (QUINTÃO *et al.*, 2012) ou inflamatória (QUINTÃO *et al.*, 2011; QUINTÃO *et al.*, 2014; QUINTÃO *et al.*, 2019). Ainda é capaz de melhorar o processo de cicatrização (SAID *et al.*, 2009; CESCA *et al.*, 2012), reduzindo o desenvolvimento bacteriano (LOCHER *et al.*, 1995) e viral (LOCHER *et al.*, 1996), além de atuar no metabolismo lipídico (PEDROSA *et al.*, 2002; ADO *et al.*, 2013).

**QUADRO 1:** Principais características dos estudos selecionados

Autor e ano de publicação	Objetivos	Características dos grupos	Método	Avaliação dos efeitos da <i>Aleurites moluccana</i> (AM)
Ado <i>et al.</i> , 2013	Avaliar as atividades anti e pró- lipase e indentificar o composto anti-lipase de 98 partes de plantas medicinais da Malásia.	Análise das sementes, frutos, folhas, hastes, flores e raízes de diferentes espécies de plantas.	Isolamento do composto inibidor de lipase usando os métodos <i>Bio-Assay Guided Isolation Protocol</i> e cromatografia, para avaliar seu efeito sobre a lipase pancreática porcina.	Extratos das folhas inibiram completamente a atividade da lipase pancreática porcina, expresso como equivalentes de Orlistat.
Cesca <i>et al.</i> , 2012	Produção de um extrato seco com base em semi-sólidos tópicos estáveis de AM, a validação da aplicação MSPD (Dispersão da matriz em fase sólida) para análise qualitativa e quantitativa do produto fitofarmacêutico e a avaliação da nova fitomedicina tópica em dor inflamatória, pós-operatória e cicatrização de feridas em modelos animais.	Utilização de camundongos machos Swiss e ratos machos Wistar, divididos em diferentes modelos experimentais: edema de orelha induzido por óleo de Croton; modelo de ferimento excisional e modelo de dor pós-operatória.	Isolamento de marcadores de 2"-O-rhamnosylswertisina, a partir de folhas de AM, através de análises HPLC-UV com nível de pureza >95%. Foram aplicados spray contendo AM nas concentrações de 0,5 e 1% no edema de orelha para avaliar efeitos anti-inflamatórios, nas feridas do pescoço para avaliar a cicatrização e na ferida da pata para avaliar a dor.	O spray nas concentrações de 0,5% ou 1% de extrato seco de AM reduziu significativamente o edema de orelha induzido pelo óleo de croton, foi capaz de acelerar o processo de cicatrização e impediu o desenvolvimento de sensibilização mecânica após a incisão.
Locher <i>et al.</i> , 1995	Avaliar plantas medicinais havaianas utilizadas no tratamento de infecções devido as suas atividades antimicrobiana, antiviral e antifúngica.	Um total de 73 extratos de 16 plantas foram examinados.	Foram realizados três tipos de ensaios: ensaio antiviral avaliando-se a atividade biológica contra <i>Herpes Simplex-1 e 2</i> , <i>Semliki Forest Virus</i> , <i>Vesicular Stomatitis, PolioVirus e Coxsackie B3</i> , por meio da técnica de titulação de ponto final de	Os extratos do caule e da casca de AM continham substâncias tóxicas para <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .

50% (EPTT); ensaio antibacteriano avaliando as concentrações mínimas de inibição (MIC) para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris* and *Streptococcus pyogenes*, através do método de difusão em agar; ensaio antifúngico avaliando o MIC de *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* e *Trichophyton rubrum*, usando agar Sabouraud ou caldo de soja tríplico para *Candida albicans*.

Locher <i>et al.</i> , 1996	Avaliar a atividade antiviral das plantas medicinais havaianas contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).	Foram testados 61 extratos de 17 plantas.	O rastreio antiviral foi determinado pela avaliação da morte celular causada pela toxicidade dos extratos da planta e pelo efeito citopático viral.	O extrato da casca de AM feito com acetoneitrilo/diclorometano inibiu o desenvolvimento do HIV-1, com índice de seletividade maior ou igual a 10 (EC50 15.6 µg/ml e índice de seletividade igual a 10).
Hoepers <i>et al.</i> , 2015	Melhorar o conhecimento sobre os mecanismos anti-inflamatórios tópicos do extrato seco de AM.	Utilização de camundongos machos Swiss no modelo experimental de edema de orelha induzido por óleo de Croton.	A espessura da orelha foi mensurada com auxílio de um micrômetro; os níveis de interleucina IL-1, fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocina CXCL1/KC foram determinados em tecidos da orelha coletados seis horas após a aplicação do óleo de cróton através de ensaio imunossorvente; 30 minutos antes da aplicação de óleo de croton foram coletadas amostras das orelhas para avaliação dos níveis de mieloperoxidase.	O spray de AM na concentração de 1% reduziu significativamente o edema na orelha e as concentrações de CXCL1/KC, IL-1 e TNF.
Meyre-Silva <i>et al.</i> , 1998	Analisar os efeitos analgésicos da AM.	Uso de camundongos machos Swiss no modelo experimental resposta de constrição abdominal causada por injeção intraperitoneal de ácido acético diluído.	O número de contrações abdominais foi mensurado nos animais pré-tratados com extratos de AM por injeção intraperitoneal (1-30mg/kg) 30 minutos antes da injeção de ácido acético.	O extrato da folha de AM injetado por via intraperitoneal apresentou efeito antinociceptivo potente e dependente da dose contra a resposta de contração induzida pelo ácido acético em camundongos, sendo os possíveis responsáveis por

Niazi <i>et al.</i> , 2010	Analisar as propriedades anti-inflamatórias e antipiréticas do extrato das folhas de AM.	Uso de ratos Wistar machos e fêmeas divididos em 5 grupos no modelo experimental de edema induzido pela administração de carragenina e a pirexia induzida por Brewer's.	Cinco grupos: animais que receberam dimetilsulfóxido, diclofenaco, e AM nas doses de 100, 200 e 300 mg/Kg por via oral. O grau de edema foi avaliado usando um pletismômetro e a febre com termômetro digital.	esse efeito os n-hentriacontano, fitoesteróis e triterpenos.  O extrato das folhas de AM reduziu significativamente o edema induzido pelo carragenina5 na dose de 300 mg/kg, além de reduzir a temperatura retal.
Pedrosa <i>et al.</i> , 2002	Avaliar a influência do extrato das folhas de AM nos níveis lipídicos séricos em ratos obesos.	Utilização de ratos Wistar machos, divididos em quatro grupos: I e II em dieta hiperlipídica, III e IV em dieta padrão normal; I e IV receberam extratos da folha de AM por gavagem.	A obesidade foi induzida por dieta rica em lipídios. Foram coletadas amostras sanguíneas para análises de colesterol total, HDL-c, triacilgliceróis e glicose por métodos colorimétricos e enzimáticos. O LDL-c foi estimado pela fórmula de Friedewald.	Após 15 dias do tratamento houve uma redução significativa nos níveis de colesterol total, triacilgliceróis e LDL-c (54%, 43% e 34%, respectivamente). Após 30 dias, o extrato da planta teve efeitos mais acentuados sobre os níveis de LDL-c com redução de 46%. Além disso, HDL-c aumentou significativamente. A administração de AM causou uma diminuição significativa no peso corporal, sem redução no consumo de alimentos e mostrou atividade hipoglicêmica.
Quintão <i>et al.</i> , 2011	Obter um extrato de AM padronizado em relação ao marcador químico, 2"-O-rhamnosylswertisina e avaliar	Utilização de camundongos fêmeas Swiss divididos em diferentes modelos experimentais:	Isolamento de marcadores 2"-O-rhamnosylswertisina a partir de folhas de AM, através de cromatografia e do sistema	O tratamento oral com AM foi capaz de reduzir a hipernocicepção mecânica induzida por injeção de



	o efeito antinociceptivo do produto.	hipernocicepção mecânica induzida por carragenina; hipernocicepção mecânica induzida por CFA (Completo Adjuvante de Freund); hipernocicepção mecânica induzida por PGE <sub>2</sub> .	HPLC-UV. Os animais receberam por via oral diferentes concentrações dos extratos de AM e tiveram a dor mensurada pelo filamento de Von Frey.	carragenina, CFA e PGE <sub>2</sub> , além de 2"-O-rhamnosylswertisina reduzir a resposta hipernociceptiva.
Quintão <i>et al.</i> , 2012	Investigar o efeito antinociceptivo do extrato seco de AM utilizando diferentes modelos experimentais de dor inflamatória e neuropática de longa duração em camundongos.	Foram utilizados camundongos fêmeas Swiss e C57/BL6, divididos em diferentes modelos experimentais: hipernocicepção mecânica induzida por carragenina; hipernocicepção mecânica induzida por CFA; hipernocicepção mecânica induzida por ligadura parcial do nervo ciático (PLSN).	Isolamento de marcadores de 2"-O-rhamnosylswertisina a partir de folhas de AM, através de cromatografia e do sistema HPLC-UV. Os animais receberam por via oral diferentes concentrações 2"-O-rhamnosylswertisina e tiveram a dor mensurada pelo filamento de Von Frey. O mecanismo de ação do composto foi avaliado pela administração de diferentes fármacos (prazosina, ioimbina, atropina, haloperidol, faclofeno, bicuculina, naloxona e L-arginina).	O tratamento oral com 2"-O-rhamnosylswertisina foi capaz de reduzir a hipernocicepção mecânica induzida por injeção de carragenina, CFA e por PLSN. Naloxona, haloperidol e L-arginina reverteram significativamente os efeitos antinociceptivos dos extratos de AM, enquanto que atropina, prazosina, ioimbina não interferiram nos efeitos.
Quintão <i>et al.</i> , 2014	Avaliar os efeitos antiinflamatórios e antihipersensibilidade da $\alpha,\beta$ -amirenonas utilizando	Utilizaram-se camundongos machos e fêmeas Swiss divididos em diferentes modelos experimentais: hipersensibilidade mecânica induzida por carragenina; edema da pata induzida por carragenina; artrite induzida	Para formação do extrato da folha de AM foram realizadas diferentes formas de cromatografia (em coluna e gasosa). Os animais receberam por via oral diferentes concentrações de	O tratamento sistêmico $\alpha,\beta$ -amirenonas foi capaz de reduzir significativamente a hipersensibilidade, inibir a

	diferentes modelos de inflamação e hipersensibilidade em camundongos.	por CFA; indução da pleuríase.	$\alpha,\beta$ -amirenonas e tiveram a	formação de edema, diminuir a migração de leucócitos para a cavidade pleural e inibir significativamente a atividade da mieloperoxidase.
Quintão <i>et al.</i> , 2019	Avaliar os efeitos orais do extrato de AM sobre os sintomas e alterações morfológicas da artrite reumatoide.	Foram utilizados ratos Wistar machos e camundongos Swiss machos divididos em 3 grupos: tratados com solução salina ou dexametasona ou extrato de AM.	dor mensurada pelo filamento de Von Frey. O recrutamento de neutrófilos foi indiretamente avaliado pela medição da atividade da mieloperoxidase nos tecidos. O extrato de AM foi preparado conforme método descrito por Quintão <i>et al.</i> (2011), a artrite reumatoide foi induzida baseada ao que foi descrito por Lorton <i>et al.</i> (2000), e a avaliação da dor e edema baseou-se em Hargreaves <i>et al.</i> (1988).	O extrato de AM mostrou ter efeitos anti-artríticos, reduzindo a dor, inflamação e edema de ratos e camundongos com artrite reumatoide induzida.
Said <i>et al.</i> , 2007	Avaliar a toxicidade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de quatro óleos vegetais para validar seu uso como veículos lipofílicos de drogas oculares.	Os óleos de milho, ricino, camelina e AM tiveram seus efeitos testados em células oculares <i>in vitro</i> e olhos de coelhos machos da Nova Zelândia.	As células epiteliais conjuntivais humanas foram cultivadas no meio mínimo essencial de Dulbecco; a integridade da membrana foi avaliada por detecção fluorométrica; o teste azul de Alamar foi usado para medir as variações do <i>status redox</i> ; a proliferação celular foi avaliada pela incorporação de BrdU em DNA durante a replicação; o grau de	O óleo da folha de AM não induziu necrose celular, não ativou receptores de morte celular, não alterou o estado redox intracelular, aumentou significativamente a taxa de incorporação de ácido linoleico nas membranas e não causou irritação nos olhos dos coelhos.

apoptose foi avaliado pelo teste YO-PRO-1; a produção de espécies de oxigênio reativo intracelular foi detectada pelo DCFH-DA; foram avaliadas a incorporação de ácidos graxos na membrana. A avaliação invasiva de irritação ocular nos coelhos foi feita pelo Teste de Draize.

Said *et al.*, 2009

Comparar várias soluções de enxaguamento e tratamento de cura de referência Euronac, com óleos vegetais que possuem propriedades biológicas promissoras.

Os óleos das folhas de AM e *Calophyllum inophyllum*, tiveram seus efeitos testados em células oculares *in vitro* e olhos de coelhos machos da Nova Zelândia e comparados com Euronac 5%.

A linha celular ocular humana (WKD, ECACC 93120839), foi cultivada em condições padrão no meio mínimo essencial de Dulbecco; foi realizada queimadura química nos olhos dos coelhos e foram aplicados os óleos duas vezes ao dia durante 8 dias. A irritação ocular foi avaliada por um teste de Draize modificado. Um microscópio confocal de varredura a laser foi utilizado para examinar *in vivo* a córnea e a conjuntiva e foram feitas análises histopatológicas dos olhos após a eutanásia dos animais.

A solução com óleo da folha de AM obteve melhor cicatrização da córnea e melhor regeneração do epitélio corneano com infiltração no estroma.

**QUADRO 2.** Pontuação dos artigos de acordo com critérios de avaliação estabelecidos.

Artigos	A	B	C	D	E	F	G
Quintão <i>et al.</i> , 2019	2	2	3	3	3	2	15
Quintão <i>et al.</i> , 2012	2	2	3	3	3	2	15
Pedrosa <i>et al.</i> , 2002	2	2	3	3	3	2	15
Hoepers <i>et al.</i> , 2015	2	2	3	2	3	2	14
Quintão <i>et al.</i> , 2014	2	2	3	2	3	2	14
Cesca <i>et al.</i> , 2012	2	2	3	2	3	2	14
Quintão <i>et al.</i> , 2011	2	2	3	2	3	2	14
Niazi <i>et al.</i> , 2010	2	2	2	2	3	2	13
Said <i>et al.</i> , 2009	1	2	3	2	1	1	10
Said <i>et al.</i> , 2007	1	2	3	2	1	1	10
Meyre-Silva <i>et al.</i> , 1998	1	2	3	2	2	2	10
Ado <i>et al.</i> , 2013	1	1	1	1	3	1	8
Locher <i>et al.</i> , 1996	1	1	1	1	3	1	8
Locher <i>et al.</i> , 1995	1	1	1	1	3	1	8

(A) Utilização ou não de animais: uso de animais = 2 pontos, *in vitro* = 1 ponto (B) Número de animais no experimento: 6/grupo = 2 pontos, <6/grupo ou não informado (NI) ou *in vitro* = 1 ponto; (C) Características dos animais (espécie e gênero): espécie e gênero especificados = 3 pontos, somente espécie ou gênero = 2 pontos, *in vitro* = 1 ponto; (D) Peso e idade dos animais: especificados em conjunto = 3 pontos, especificado um ou outro = 2 pontos, não especificado ou *in vitro* = 1 ponto; (E) Grupo experimental: presença de grupo controle + experimental + outros = 3 pontos, presença de grupo controle = 2 pontos, ausência de grupo controle = 1 ponto; (F) Estudo randomizado: randomizado = 2 pontos, não randomizado = 1 ponto; (G) Pontuação total.

## DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicaram potencial analgésico, anti-inflamatório, cicatrizante, antibacteriano, antiviral e emagrecedor da planta medicinal AM. As folhas de AM possuem propriedades analgésicas, inibindo a percepção e transmissão de estímulos que causam dor (MEYRE-SILVA *et al.*, 1998; QUINTÃO *et al.*, 2011; CESCA *et al.*, 2012; QUINTÃO *et al.*, 2012; QUINTÃO *et al.*, 2014; QUINTÃO *et al.*, 2019). A dor é capaz de interferir na mobilidade resultando em perda de força, além de comprometer a concentração, sono, sistema imunológico, deixando as pessoas mais susceptíveis a ansiedade e depressão (BRENNAN *et al.*, 2007).

O antagonista opioide da dor naloxona e o antagonista dopaminérgico haloperidol são capazes de interagir com o efeito antinociceptivo do extrato das folhas de AM, sugerindo que há uma relação com esses sistemas para controlar a dor (QUINTÃO *et al.*, 2012). Quando ativados indiretamente, os receptores opioides, localizados nas fibras aferentes pré-sinápticas C e A, inibem os canais de cálcio voltagem-dependentes, resultando na redução dos níveis de AMPc e bloqueando a liberação de neurotransmissores relacionados à dor, como glutamato, substância P e CGRP, gerando analgesia (MCCLEANE; SMITH, 2007). Além disso, a planta interage com a gabapentina (QUINTÃO *et al.*, 2012), um fármaco utilizado no tratamento da dor crônica em seres humanos, onde ele atua na subunidade  $\alpha_2$  do canal de cálcio (LI *et al.*, 2006).

Geralmente quando há lesão em algum dos membros locomotores o correspondente contralateral também fica sensibilizado, em um mecanismo que envolve a modulação das vias da dor na medula espinhal. Assim, a utilização de extratos das folhas de AM é capaz de prevenir o início da sensibilização mecânica do membro contralateral. O flavonóide *2''-O-rhamnosylswertisin* presente nos extratos da planta, parece estar relacionado aos efeitos analgésicos. Isso se deve à uma possível atividade nas vias periféricas e centrais da dor, sendo que o composto também inibe a migração de neutrófilos e a produção de IL-1 (QUINTÃO *et al.*, 2012). O *2''-O-rhamnosylswertisin* pode estar associado a redução da hipernocicepção na dor inflamatória crônica (QUINTÃO *et al.*, 2011), em que ele inibiria a ativação das vias de sinalização, como a PKC, que participa na sensibilização nociceptora por meio dos mediadores adrenalina, endotelina e bradicinina (KASSUYA *et al.*, 2007).

Extratos das folhas foram capazes de diminuir as contrações abdominais de camundongos que receberam ácido acético por via intraperitoneal, efeito analgésico atribuído a presença de *n-hentriacontane*, *phytosterols* e *triterpenes* (MEYRE-SILVA *et al.*, 1998). Os *triterpenes* conhecidos como *amyrenone* são capazes de inibir a migração leucocitária, principalmente de neutrófilos. Assim, eles reduziram a inflamação por meio de seus efeitos antioxidantes demonstrados pela diminuição da atividade da *Myeloperoxidase*. Em resumo, os compostos *amyrenone*, *amyrin*, *glutinol*, *amyrin*, *friedelenol*, *friedelenone* e *2''-O-rhamnosylswertisin* que compõe quimicamente a AM, parecem ser os responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas da planta (QUINTÃO *et al.*, 2014).

Como mencionado anteriormente, é possível que o efeito anti-inflamatório da AM, tenha origem na presença de flavonoides na composição da planta (CESCA *et al.*, 2012). A formação do edema pode ser dividida em fase 1, em que há liberação de serotonina ou histamina e fase 2, onde ocorre

liberação de prostaglandinas. Extratos da folha de AM parecem inibir a liberação destes componentes por mecanismos ainda não esclarecidos (NIAZI *et al.*, 2010). Para mais, o óleo de cróton é muito utilizado em estudos para induzir inflamação, pois é um agente irritante agudo que promove a liberação de diversos mediadores inflamatórios (CHIBLI *et al.*, 2014). Sendo assim, a planta foi capaz de reduzir significativamente os níveis de CXCL1/KC, IL-1 e TNF em camundongos com inflamação auricular induzida pelo óleo (HOEPERS *et al.*, 2015).

A folha de AM pode de atuar de maneira eficiente na cicatrização de feridas (CESCA *et al.*, 2012), sendo isso atribuído a suas atividades antimicrobianas (LOCHER *et al.*, 1995) e anti-inflamatória (NIAZI *et al.*, 2010; CESCA *et al.*, 2012). Ela possui atividade seletiva contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, podendo ser útil sua aplicação tópica para auxiliar o processo de cicatrização (LOCHER *et al.*, 1995), uma vez que a inibição do desenvolvimento bacteriano é um fator essencial para proporcionar um ambiente ótimo para contração da ferida (CESCA *et al.*, 2012). Ademais, soluções preparadas a partir da casca da planta parecem ter atividades antivirais sobre o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), com a seiva da planta podendo ser utilizada para o tratamento contra o herpesvírus (LOCHER *et al.*, 1996).

A aplicação tópica de muitos fármacos pode ser utilizada no tratamento de doenças oculares, gerando níveis locais mais elevados do mesmo quando comparado com a administração sistêmica (LALLEMAND *et al.*, 2003). Para tanto, é de fundamental importância a utilização de um veículo apropriado para aumentar a eficácia do fármaco (OZSOY *et al.*, 2004). Assim, veículos com características lipofílicas aumentam a solubilidade e os efeitos da droga (SAID *et al.*, 2007). A AM é uma fonte rica de ácidos graxos ômega-3, que são incorporados rapidamente aos fosfolípidos de membranas celulares (JIA *et al.*, 2004), o que pode facilitar a fluidez de fármacos através das membranas celulares. Portanto, o óleo de AM tem potencial para ser um veículo lipofílico alternativo em formulações de colírios, uma vez que ele não apresenta alteração na produção de espécies de oxigênio reativo intracelular (ROS), além de não provocar necrose e apoptose celular, podendo também exercer funções anti-inflamatórias (SAID *et al.*, 2007). Além disso, soluções apresentando óleos da planta podem ser utilizadas no tratamento de queimaduras oculares, pois melhoram a regeneração do epitélio corneal e diminuem o número de células inflamatórias (SAID *et al.*, 2009).

A AM obteve 100% de compatibilidade com o Orlistat, um medicamento alopático utilizado na redução de peso por meio da inibição das lipases pancreáticas no intestino, enzimas estas responsáveis pela hidrólise dos triglicérides ingeridos (ADO *et al.*, 2013). Assim, o controle do metabolismo lipídico por inibição direta da lipase pancreática, pode ser utilizado na redução da absorção de gordura através de mecanismos gastrointestinais, contribuindo no controle da obesidade (LUNAGARIYA *et al.*, 2014).

Houve uma redução significativa nos níveis séricos de colesterol, triglicérides e LDL-colesterol de ratos obesos tratados com extratos das folhas de AM, além de aumentar os valores de HDL-colesterol e provocar hipoglicemia e redução do peso corporal sem haver diminuição do consumo alimentar. Estes efeitos podem advir de mecanismos que inibem a absorção

intestinal de lipídeos e outros nutrientes, bem como interferir na biossíntese de colesterol hepático (PEDROSA *et al.*, 2002).

Finalmente, esta revisão sistemática fornece informações sobre os mais diversos efeitos da AM, subsidiando estudos futuros em diferentes espécies, para que no futuro essa planta possa ser utilizada tanto pela Medicina Veterinária quanto pela Humana. O presente trabalho apresenta dados úteis à comunidade científica, sugerindo possíveis linhas de pesquisas a serem adotadas.

### CONCLUSÕES

As características funcionais e os efeitos demonstrados pela *Aleurites moluccana* aparentemente validam o seu uso medicinal, um fato que estimula maiores investigações, uma vez que a planta apresenta importantes propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, além de atuar no metabolismo lipídico. É importante salientar que os artigos utilizados nessa revisão não relataram efeitos adversos da planta, sendo que os estudos foram realizados em camundongos, ratos, coelhos e *in vitro*. Por fim, as informações levantadas demonstram que a AM é uma ferramenta promissora para a terapêutica de diferentes enfermidades.

### REFERÊNCIAS

ADO, M. A.; ABAS, F.; MOHAMMED, A. S.; GHAZALI, H. M. Anti- and pro-lipase activity of selected medicinal, herbal and aquatic plants, and structure elucidation of an anti-lipase compound. **Molecules**, v. 18, p. 14651–14669, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287996>>. doi: 10.3390/molecules181214651.

ANDRADE, E. F.; LOBATO, R. V.; ARAÚJO, T. V.; ZANGERÔNIMO, M. G.; SOUSA, R. V.; *et al.*; Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 1, p. 170–177, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561108>>. doi: 10.3305/nh.2015.31.1.7597.

BRENNAN, F.; CARR, D. B.; COUSINS, M. Pain management: a fundamental human right. **Anesthesia Analgesia**, v. 105, n. 1, p. 205–21, 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578977>>. doi: 10.1213/01.ane.0000268145.52345.55.

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. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520790>>. doi: 10.1016/j.jep.2015.10.038.

CESCA, T. G.; FAQUETI, L. G.; ROCHA, L. W.; MEIRA, N. A.; MEYRE-SILVA, C.; *et al.*; Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euforbiaceae standardized leaf extract Semisolid Herbal. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 355–362, 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776834>>. doi:  
10.1016/j.jep.2012.06.051.

CHIBLI, L. A.; RODRIGUES, K. C. M.; GASPARETTO, C. M.; PINTO, N. C. C.; FABRI, R. L.; *et al.*; Anti-inflammatory effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken ethanol extract in acute and chronic cutaneous inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 154, p. 330–338, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727190>>. doi:  
10.1016/j.jep.2014.03.035.

HARGREAVES, K.; DUBNER, R.; BROWN, F.; FLORES, C.; JORIS, J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. **Pain**, v.32, n.1, p. 77–88, 1988. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3340425/>>. doi: 10.1016/0304-3959(88)90026-7.

JIA, Q.; SHI, Y.; BENNINK, M. B.; PESTKA, J. J.; Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, but not alpha-linolenic acid, suppress deoxynivalenol-induced experimental IgA nephropathy in mice. **The Journal of Nutrition**, v. 134, p. 1353–1361, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173396>>. doi: 10.1093/jn/134.6.1353.

KASSUYA, C.; A.; L.; FERREIRA, J.; CLAUDINO, R.; F.; CALIXTO, J. B. Intraplantar PGE causes nociceptive behaviour and mechanical allodynia: the role of prostanoid e receptors and protein kinases. **British Journal of Pharmacology**, v. 150, n. 6, p. 727–737, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2013868/>>. doi:  
10.1038/sj.bjp.0707149.

LALLEMAND, F.; FELT-BAEYENS, O.; BESSEGHIR, K.; BEHAR-COHEN, F.; GURNY, R.; Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, p. 307–318, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602172>>. doi: 10.1016/s0939-6411(03)00138-3.

LI, C. Y.; ZHANG, X. L.; MATTHEWS, E. A.; LI, K. W.; KURWA, A.; *et al.*; Calcium channel  $\alpha_2\delta_1$  subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. **Pain**, v. 125, n. 13, p. 20–34, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16764990>>. doi:  
10.1016/j.pain.2006.04.022.

LOCHER, C. P., BURCH, M. T., MOWER, H. F., BERESTECKY, J., DAVIS, H., *et al.*; Anti-microbial activity and anticomplement activity of extracts obtained from selected hawaiian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 49, p. 23–32, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786654>>. doi: 10.1016/0378-8741(95)01299-0.

LOCHER, C. P.; WITVROUW, M.; BÉTHUNE, M. P.; BURCH, M. T.; MOWER, H. F.; *et al.*; Antiviral activity of Hawaiian medicinal plants against human



immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1). **Phytomedicine**, v. 2, n. 1, p. 259-264, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194626>>. doi: 10.1016/S0944-7113(96)80052-3.

LORTON, D.; LUBAHN, C.; ENGAN, C.; SCHALLER, J.; FELTEN, D.L.; BELLINGER, D.L. Local application of capsaicin into the draining lymph nodes attenuates expression of adjuvant-induced arthritis. **Neuroimmunomodulation**, v. 7, n. 3, p. 115–125, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10754399/>>. doi: 10.1159/000026429.

LUNAGARIYA, N. A.; PATEL, N. K.; JAGTAP, S. C.; BHUTANI, K. K. Inhibitors of pancreatic lipase: state of the art clinical perspectives. **Excli Journal** v. 13, p. 897-921, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464291/>>. Acesso em: 03/03/2020.

MCCLEANE, G.; SMITH, H. S. Opioids for persistent noncancer pain. **Anesthesiology Clinics**, v. 25, n. 4, p. 787–807, 2007. Disponível em: <[https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125\(06\)00119-2/pdf](https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125(06)00119-2/pdf)>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.10.013>.

HOEPERS, S.; SOUZA, H. G. M. T.; QUINTÃO, N. L. M.; SANTIN, J. R.; CECHINEL FILHO, V.; *et al.*; Topical anti-inflammatory activity of semisolid containing standardized *Aleurites moluccana* L. Willd (Euphorbiaceae) leaves extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 173, p. 251–255, 2015.

MEYRE-SILVA, C.; MORA, T. C.; BIAVATTI, M. W.; SANTOS, A. R. S.; DALMAGRO, J.; *et al.*; Preliminary phytochemical and pharmacological studies of *Aleurites moluccana* leaves [L.] Willd. **Phytomedicine**, v. 5, n. 2, p.109-113, 1998.

NIAZI, J.; GUPTA, V.; CHAKARBORTY, P.; KUMAR, P.; Anti-inflammatory and antipyretic activity of *aleurites moluccana* leaves. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 3, n. 1, p. 35–37, 2010.

OZSOY, Y., GUNGOR, S.; CEVHER, E. Vehicle effects on in vitro release of tiaprofenic acid from different topical formulations. **II Farmaco**, v. 59, p. 563–566, 2004.

PEDROSA, R. C.; MEYRE-SILVA, C.; CECHINEL-FILHO, V.; BENASSI, J. C.; OLIVEIRA, L. F. S.; *et al.*; Hypolipidaemic activity of methanol extract of *Aleurites moluccana*. **Phytotherapy research**, v. 16, n. 8, p. 765–8, 2002.

QUINTÃO, N. L. M.; MEYRE-SILVA, C.; SILVA, G. F.; ANTONIALLI, C. S.; ROCHA, L. W.; *et al.*; *Aleurites moluccana* (L.) Willd. Leaves: Mechanical Antinociceptive Properties of a Standardized Dried Extract and its Chemical Markers. **Evidence Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1155–1165, 2011.

QUINTÃO, N. L. M.; ANTONIALLI, C. S.; SILVA, G. F.; ROCHA, L. W.; SOUZA, ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer – Jandaia-GO, v.18 n.38; p. 67 2021

M. M.; *et al.*; Aleurites moluccana and its main active ingredient, the flavonoid 2''-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 102, n. 2, p. 302–11, 2012.

QUINTÃO, N. L. M.; ROCHA, L. W.; SILVA, G. F.; REICHERT, S.; CLAUDINO, V. D.; *et al.*; Contribution of 2''-O-rhamnosylswertisin to the Anti-Inflammatory and Antihypersensitivity Effects of Aleurites moluccana (L.) Willd. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 01-11, 2014.

QUINTÃO, N. L. M.; PASTOR, M. V. D.; SOUZA ANTONIALLI, C.; SILVA, G. F.; ROCHA, L. W.; *et al.*; Aleurites moluccana and its main active constituent, the flavonoid 2''-O-rhamnosylswertisin, in experimental model of rheumatoid arthritis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 235, p. 248–254, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30769038>>. doi: 10.1016/j.jep.2019.02.014.

SAID, T.; DUTOT, M.; CHRISTON, R.; BEAUDEUX, J. L.; MARTIN, C.; *et al.*; Benefits and Side Effects of Different Vegetable Oil Vectors on Apoptosis, Oxidative Stress, and P2X7 Cell Death Receptor Activation. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 48, n. 11, p. 5000-5006, 2007.

SAID, T.; DUTOT, M.; LABBÉ, A.; WARNET, J. M.; RAT, P. Ocular Burn: Rinsing and Healing with Ionic Marine Solutions and Vegetable Oils. **Ophthalmologica** v. 223, p. 52–59, 2009.

SIDDIQUE, B. M.; AHMAD, A.; ALKARKHI, A. F. M.; IBRAHIM, M. H.; OMAR, A.K. M. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Candlenut Oil Extracted by Supercritical CO<sub>2</sub>. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 4, p. 535-542, 2011.

SILVA, V. O.; FOUREAUX, R. C.; ARAUJO, T. S.; PECONICK, A. P.; ZANGERONIMO, M. G.; *et al.*; Effect of Probiotic Administration on the Immune Response: A Systematic Review of Experimental Models in Rats. **Brazilian archives of biology and technology**, v. 55, n. 5, p. 685 – 694, 2012.

SILVA, V. O.; LOPES, E.; ANDRADE, E. F.; SOUSA, R. V.; ZANGERONIMO, M. G.; *et al.*; Use of biodiesel co-products (Glycerol) as alternative sources of energy in animal nutrition: a systematic review. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 46, p. 111–120, 2014.

WEGENER, T.; DEITELHOFF, B.; SILBER-MANKOWSKY, A. Drug safety aspects of herbal medicinal products. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 165, n. 11-12, p. 243–250, 2015.

YOUNG, R. A. K.; CRUZ, L. G.; BROWN, A. C. Indigenous Hawaiian nonmedical and medical use of the kukui tree. **Journal of alternative and complementary medicine**, v. 11, n. 3, p. 397–400, 2005.