



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – ICET
FARMÁCIA



WOSLON MAGALHÃES PAES

**Potencial biológico e perfil químico de *Peumus boldus*
(Monimiaceae): uma revisão.**

ITACOATIARA-AM

2022

WOSLON MAGALHÃES PAES

**Biological potential and chemical profile of *Peumus boldus*
(Monimiaceae): a review**

**Potencial biológico e perfil químico de *Peumus boldus*
(Monimiaceae): uma revisão**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Farmácia do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia (ICET-UFAM) para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Profa. Dr^a Dominique Fernandes de Moura do Carmo

ITACOATIARA-AM

2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

P126p	<p>Paes, Woslon Magalhães</p> <p>Potencial biológico e perfil químico de <i>Peumus boldus</i> Molina (Monimiaceae): uma revisão / Woslon Magalhães Paes . 2022 24 f.: il.; 31 cm.</p> <p>Orientadora: Dominique Fernandes de Moura do Carmo TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.</p> <p>1. Atividade biológica. 2. Constituintes químicos. 3. Extrato. 4. Óleo essencial. 5. Substância ativa. I. Carmo, Dominique Fernandes de Moura do. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título</p>
-------	---

WOSLON MAGALHÃES PAES

**POTENCIAL BIOLÓGICO E PERFIL QUÍMICO DE *Peumus boldus* MOLINA
(MONIMIACEAE): UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Farmácia do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia (ICET-UFAM) para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Profa. Dr^a Dominique Fernandes de Moura do Carmo

Aprovado em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Dominique Fernandes de Moura do Carmo – Orientador

Prof. Dr. Geone Maia Correa – Membro

Prof. Dr. Ranieri Campos – Membro

DEDICATÓRIA

Dedico este TCC à minha orientadora Dominique Fernandes de Moura do Carmo, que durante esses anos de trabalho em conjunto, me proporcionou a melhor experiência para escrever um trabalho de qualidade. Aos meus professores, com exclusividade à eterna Prof. Odinéia do Socorro Pamplona Freitas (em memória), que me ensinou não só a ter um objetivo, mas a lutar por ele, lutar pelos meus sonhos. E pôr fim, aos meus pais e amigos que me ajudaram até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por me proporcionar saúde e vida. Agradeço a minha orientadora pelo apoio e paciência durante o desenvolvimento deste trabalho. Ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia (ICET) que me proporcionou um ambiente de bons momentos e ensinamentos, somando para meu crescimento profissional, pessoal e no âmbito da pesquisa. E agradeço a minha família, em especial minha mãe Angela Maria, que sempre lutou e prezou pela educação dos seus filhos, e aos amigos que sempre estiveram comigo, que me apoiaram e me ajudaram ao longo desse tempo.

EPÍGRAFE

“Escreva algo que valha a pena ler ou faça algo que valha apenas escrever.”

(Benjamin Franklin)

RESUMO

Este trabalho de revisão contempla as principais atividades biológicas e substâncias ativas de diferentes partes botânicas da espécie *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae). Dentre as atividades encontradas em extratos, óleo essencial e compostos isolados desta planta, destacam-se as atividades: frente à dermatite atópica, antioxidante, larvicida, acaricida, anti-inflamatória, inibitória da enzima acetilcolinesterase, antimicrobiana frente bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e toxicidade frente às células de adenocarcinoma. Esta espécie, conhecida como boldo-do-chile, é nativa das regiões central e sul do Chile e suas folhas são amplamente utilizados na medicina popular de vários países, incluindo o Brasil, para o tratamento de desconfortos gastrointestinais e doenças do fígado. Na infusão das folhas já foram encontrados vários metabólitos ativos que estão diretamente relacionados com estes efeitos farmacológicos, incluindo alcaloides, flavonoides e óleos essenciais. As cascas são conhecidas por produzirem grande quantidade de boldina, a toxicidade da planta é atribuída a este alcaloide principalmente em mulheres grávidas. Nas folhas, e extratos derivados, os constituintes majoritários identificados são os alcaloides N-metil-laurotetanina e laurotenanina.

Palavras-chave: atividade biológica; constituintes químicos; extrato; óleo essencial. substância ativa.

ABSTRACT

This review work includes as main biological activities and active substances of different botanical parts of the species *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae). Among the activities found in extracts, essential oil and compounds isolated from this plant, the following activities stand out: in the face of atopic dermatitis, antioxidant, larvicidal, acaricide, anti-inflammatory, inhibitory enzyme acetylcholinesterase, antimicrobial against Gram-positive and Gram-negative bacteria and toxicity against adenocarcinoma cells. This species, known as Chile's boldo, is native to the central and southern regions of Chile and its leaves are widely used in folk medicine in several countries, including Brazil, for the treatment of gastrointestinal discomforts and liver diseases. In the infusion of leaves have already been found several active metabolites that are directly related to these pharmacological effects, including alkaloids, flavonoids and essential oils. The barks are known to produce large amount of boldin, the toxicity of the plant is attributed to this alkaloide mainly in pregnant women. In leaves and derived extracts, the major constituents identified are n-methyl-laurotetanine and laurotenaninal alkaloides.

Key-words: biological activity; chemical constituents; extract; essential oil; active substance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais atividades biológicas de <i>P.boldus</i> comprovadas cientificamente.....	15
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE	Acetilcolinesterase
IC ₅₀	Concentração inibitória média (50%)
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplado à espectrometria de massas
NIST	Bibliotecas espectrais de massas avaliadas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	METODOLOGIA	12
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1	Estudos etnobotânicos e usos medicinais de <i>Peumus boldus</i>	13
3.2	Atividades biológicas de amostras de <i>Peumus boldus</i> e seus constituintes químicos	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

Peumus boldus Molina (Monimiaceae) é uma espécie endêmica da América do Sul, nativa do Chile, conhecida popularmente como boldo-do-chile e pelas propriedades medicinais de suas folhas. A infusão das folhas é reconhecida por tratar transtorno dispéptico (SIMIRGIOTIS, M. J; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G, 2010), problemas digestivos (FALÉ *et al*, 2012) e hepáticos (KLIMACZEWSKI *et al*, 2014). Foram analisadas diversas obras que apresentam estudos sobre *P. boldus*. Nesta pesquisa foram levantadas informações nas áreas específicas de química, etnobotânica, farmacologia e etnofarmacologia.

A *P. boldus* é arbusto dioico, que possuem folhas opostas, inteiras, curtamente pecioladas, suas flores são unissexuais, pistiladas e estaminadas e seus frutos são do tipo drupa (FARMACOPEA PORTUGUESA, 2002). Algumas espécies foram cultivadas no Brasil e recebem o nome de boldo, porém não são pertencentes à família Monimiaceae e apresentam divergências quanto a sua composição química e ações farmacológicas quando comparadas à *P. boldus*, dentre elas, pode-se citar: *Plectranthus barbatus* Andrews, *Plectranthus ornatus* Codd e *Vernonia condensata* Baker (MAURO *et al*. 2008 & BOEING *et al.*, 2016), conhecidas vulgarmente como boldo-falso, boldo miúdo e boldo baiano, respectivamente.

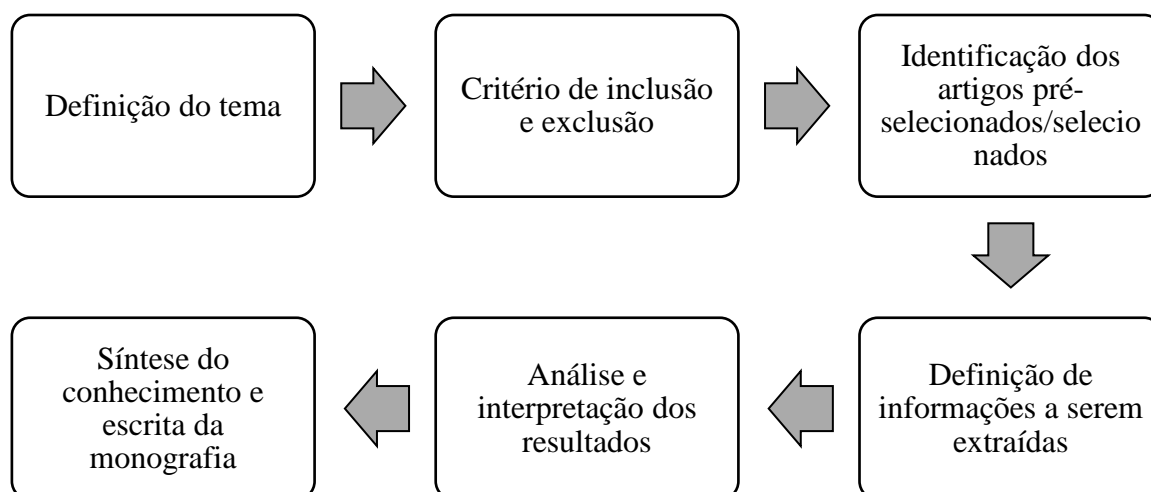
Uma boa parcela dos estudos químicos encontrados sobre a *P. boldus* se concentram nos alcaloides, principalmente na boldina, principal aporfina presente nas cascas da espécie. Este composto apresenta efeito antioxidante, quimiopreventivo (O'BRIEN *et al.*, 2006) e hepatoprotetor (FERNÁNDEZ *et al.*, 2009).

Além dos estudos farmacológicos sobre os alcaloides presentes em *P. boldus*, outros constituintes já foram identificados e seus efeitos farmacológicos elucidados, por exemplo, a capacidade antioxidante de captura de radicais livres, atribuída principalmente à flavonoides, como catequinas, em vez do conteúdo de alcaloides aporfinas (SIMIRGIOTIS, M. J; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G, 2010). Aos óleos essenciais presentes nas partes aéreas de *P. boldus* já foram atribuídos diferentes atividades biológicas como: antimicrobiana, inseticida (PASSONE AND ETCHEVERRY, 2014; SILVA BORGES DE CASTRO *et al.*, 2016; SRIVASTAVA *et al.*, 2011) anti-inflamatório, antipirético, hepatoprotetor, anticâncer, antioxidante e larvicida (LOPES *et al.*, 2020).

Portanto, este trabalho teve como objetivo investigar os principais constituintes químicos e atividades biológicas de *P. boldus* nas literaturas científicas publicadas, evidenciando a sua utilização popular e as partes botânicas que possuem atividades comprovadas.

2 METODOLOGIA

Este trabalho reuniu e sintetizou de maneira sistemática e ordenada os resultados de trabalhos encontrados em relação aos estudos químicos e atividades biológicas *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae). Para a construção desta revisão foram realizadas cinco etapas: 1) definição do tema; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) identificação dos artigos pré-selecionados/selecionados; 4) definição de informações a serem extraídas; 5) análise e interpretação dos resultados; 6) síntese do conhecimento e escrita da monografia (BOTELHO *et al.* 2011).



Na primeira etapa, a definição do tema foi feita a partir de um consenso entre autores, levando em consideração estudos relacionados a plantas de interesse científico, onde a *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae) foi escolhida como objeto de estudo para a escrita da revisão. Na segunda etapa, o critério de inclusão foi definido para trabalhos científicos, onde o objeto de estudo era *P. boldus*, sua utilização popular, suas atividades biológicas e constituintes químicos, com resultados promissores e de grande relevância para a ciência e para a saúde, publicados no período de 1991 a 2022. E o critério para exclusão foi definido para trabalhos com *P. boldus* publicados anterior a 1991, que possuíam resultados não totalmente alcançados segundo os objetivos propostos, e estudos onde o boldo não mostrou atividades biológicas consideráveis e promissoras.

Na identificação dos artigos pré-selecionados/selecionados, na terceira etapa, foi feita uma pré-seleção dos artigos coletados nas bases de dados on-line Pubmed, LILACS, Medline, WorldWideScience e Science Direct, a partir das palavras-chaves: boldo, *Peumus boldus*,

atividade biológica, constituintes químicos, extrato, óleo essencial e substância ativa, que possuíam conteúdos interessantes para a escrita da revisão, totalizando em 65 artigos. A busca foi realizada durante o período de Dezembro de 2021 a Março de 2022. Dos 65 artigos pré-selecionados, foram selecionados 50 artigos para a realização da revisão proposta.

Na quarta etapa, na definição de informações a serem extraídas, foi estabelecido que as informações sobre o uso popular, partes botânicas utilizadas, constituintes químicos e as atividades biológicas de *P. boldus* descritos nas literaturas selecionadas, seriam sintetizadas e descritas na revisão. Subsequente, na quinta etapa, na análise e interpretação dos resultados, foi feito uma averiguação dos estudos científicos selecionados, distinguindo e extraindo informações de interesse em forma de fichamento.

A síntese do conhecimento e escrita da monografia, na quinta e última etapa, a partir dos fichamentos, foi feita a escrita da monografia, de forma sistemática e ordenada, descrevendo o uso etnobotânico, principais constituintes químicos e atividades biológicas de *P. boldus* descritos nas bibliografias selecionadas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

P. boldus (Boldo-do-chile) é um arbusto perene, de porte pequeno, oriundas da região sul e região central do Chile e no Peru. É uma planta muito utilizada pelas comunidades indígenas dos Andes chilenos, amplamente utilizada em casos de luxações e dores reumáticas. Como o Boldo não é uma planta nativa do Brasil, e não cresce naturalmente, assim como em vários outros países, como Itália e Norte da África, o Boldo é disseminado em forma de cultivo nestas regiões. Sua atividade terapêutica foi estudada pela primeira vez na Europa pelo francês Dujardin-Baumez em 1869, e o alcaloide majoritário boldina só foi isolado, posteriormente, por Claude Verne em 1872. (LANHERS *et al.*, 1991; ALONSO *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2021).

3.1 Estudos etnobotânicos e usos medicinais de *P. boldus*

De acordo com os dados etnobotânicos, a *P. boldus* é utilizada no tratamento de diversas doenças. Os dados reunidos por diversos autores em diferentes obras (FUENTES-BARROS *et al.*, 2018; SPEISKY *et al.*, 1994; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2013; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019; ALONSO, 2007; BRANDÃO *et al.*, 2006; AGRA *et al.*, 2007)

apresentam que a espécie é utilizada na medicina tradicional para tratar dor no ouvido, dor de cabeça, cólicas menstruais, gases, reumatismo, congestão nasal e, de forma eminente, distúrbios digestivos e biliares, também destacam-se o emprego da planta na medicina homeopática e no uso como sedativo leve.

Sendo *P. boldus*, uma das plantas mais utilizadas na medicina tradicional em determinadas regiões do Brasil (GRIZ *et al.*, 2017). Seu uso generalizado para tratar dispepsia, espasmos digestivos, com ação colerética e colagógicas, bem como sedativo leve, levou a sua inclusão na Farmacopeia Brasileira, Europeia e sua avaliação da Agência Europeia de Medicamentos (FUENTES-BARROS *et al.*, 2018; ANVISA, 2019).

É interessante mencionar que as folhas secas de *P. boldus* são tradicionalmente usadas em preparações farmacêuticas como cápsulas, soluções e tinturas, isoladamente ou em associação com outras plantas (SPEISKY *et al.*, 1994; GIRARD *et al.*, 2016). Os extratos das folhas já foram investigados como fontes potenciais de produtos industriais para diferentes finalidades, bem além do uso como fitoterápico (PETIGNY *et al.*, 2014., DE CASTRO, D. S. B *et al.*, 2016).

Outros relatos na bibliografia dão ênfase ao efeito hepatoprotetor do extrato hidroalcoólico das folhas de boldo-do-chile e do alcaloide boldina (LANHERS *et al.*, 1990), além do efeito antioxidante do extrato aquoso das folhas obtido por infusão (FERNÁNDEZ *et al.*, 2009; SPEISKY *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2002; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., 2003), onde muitas atividades biológicas do boldo são atribuídas a presença do alcaloide boldina, incluindo seus efeitos tóxicos, bastante reportado principalmente em mulheres grávidas (ALMEIDA *et al.*, 2000., FALÉ *et al.*, 2012).

3.2 Atividades biológicas de amostras de *P. boldus* e seus constituintes químicos

Vários compostos têm sido isoladas da espécie *P. boldus* tais como: óleo essencial, alcaloides, taninos, glicosídeos e flavonoides como: proantocianidinas, quercetinas, catequinas, kaempferol, isorhamnetina e monoterpenos (SOUSA *et al.*, 2004; MATSUBARA & RODRIGUEZ-AMAYA, 2006; SANCHÉZ *et al.*, 2016; DE LIMA *et al.*, 2018). Muitos desses alcaloides foram detectados tanto na casca, como folhas, medeira e raízes de *P. boldus*, incluindo traços de secoboldina, N-metilsecoboldina (boldina metina), N-metil-laurotetanina, glaucina, norreticulina e benzilisoquinolina (HOŠTÁLKOVÁ *et al.*, 2015; FUENTES-BARROS *et al.*, 2018; OTERO *et al.*, 2022). Apresentam uma variedade de monoterpenos

como: α -pineno, β -pineno, α -terpineno, limoneno, linalol, 1,8-cineol e (-)-fenchone (LOPES *et al.*, 2020; DE SOUZA PESSOA *et al.*, 2020).

Alguns trabalhos científicos, principalmente na área de química e farmacologia, já foram identificaram atividades biológicas com extratos de diferentes partes botânicas de *P.boldus* (tabela 1).

Tabela 1. Principais atividades biológicas de *P.boldus* comprovadas cientificamente

Atividade encontrada	Constituinte químico	Referência
Antibacteriana (Folhas)	Extrato (fitocomplexo)	SANTORO <i>et al.</i> , 2018 FERRANTE <i>et al.</i> , 2020
Inibidor da enzima acetilcolinesterase (Folhas)	Flavonoides glicosilados, boldina, isoboldina, coclaurina, leurotetanina N-metil-coclaurina e N-metil-laurotetanina	FALÉ <i>et al.</i> , 2012 DA SILVA <i>et al.</i> , 2022
Larvicida (Óleo essencial e folhas)	Ascaridol e 1,8-cineol	SILVA <i>et al.</i> , 2013 LOPES <i>et al.</i> , 2020
Inseticida (Óleo essencial)	1,8-cinemol	HERRERA-RODRIGUEZ <i>et al.</i> , 2015 SILVA-AGUAYO <i>et al.</i> , 2021
Anti-helmíntica (Óleo essencial)	1,8-cineol, ascaridol, p-cinemo, metil eugenol e eugenol	SILVA-AGUAYO <i>et al.</i> , 2021
Neuroprotetor (Folhas)	Alcaloides, flavonoides e compostos fenólicos	DA SILVA <i>et al.</i> , 2022
Antifúngico (Óleo essencial)	(-)-fenchone	GIRADI <i>et al.</i> , 2018 DE SOUZA PESSOA <i>et al.</i> , 2020

Antiviral (Folhas)	Boldina, taninos e glicosídeos flavônicos	KAZIYAMA <i>et al.</i> , 2012
Protetor contra intoxicação (Folhas)	Polifenólicos (boldina – alcaloide), flavonoides e boldoglicina (glicosídeo)	KLIMACZEWSKI <i>et al.</i> , 2018
Antitumoral, anti-inflamatória e antipirética (Folhas secas e frutos)	Boldina (alcaloides aporfínicos)	O'BRIEN <i>et al.</i> , 2006 OTERO <i>et al.</i> , 2022
Hepatoprotetora (Folhas)	Boldina	KLIMACZEWSKI <i>et al.</i> , 2014
Antioxidante (Folhas, casca e frutos)	Flavonoides, alcaloides, compostos fenólicos (polifenólicos)	SANCHÉZ <i>et al.</i> , 2016 DA SILVA <i>et al.</i> , 2022 OTERO <i>et al.</i> , 2022
Ação biliar e gástrica (Folhas)	Aporfinas, glaucina	O'BRIEN <i>et al.</i> , 2006

Nesses trabalhos foram comprovadas atividades biológicas do óleo essencial das folhas, extratos das folhas e dos frutos, frações e substâncias ativas isoladas das folhas e cascas da espécie. Estudos como o de Sánchez e colaboradores (2016) determinaram que a potente capacidade antioxidante encontrado em extratos das folhas de *P. boldus*, podem estar relacionados com os altos teores de polifenóis presentes nos extratos. Sendo tal atividade confirmada em estudos mais recentes de Otero e colaboradores (2022), onde a boldina (alcaloide) e a N-metil-laurotetanina (flavonoide) possuem sinergicamente atividade antioxidante semelhantes.

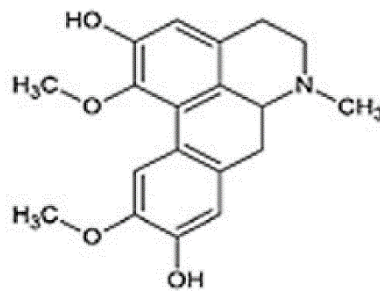
As folhas do boldo na concentração de 0,1%, em associação com extrato da espécie *Spiraea ulmaria*, mostraram atividade contra a colonizações bacterianas, em particular contra *Staphylococcus* spp, sugerindo uma combinação potencial na prevenção de infecção bacteriana em cães, de dermatite atópica canina (SANTORO *et al.*, 2018). Níveis do flavonoide rutina, presente em extratos de *P. boldus* podem estar relacionados a atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Bacillus cereus* (FERRANTE *et al.*, 2020).

Em outros trabalhos, como por exemplo de Falé e colaboradores (2012), foi comprovada a capacidade inibitória das folhas de boldo-de-chile frente à enzima de acetilcolinesterase (AChE), determinando um valor CI_{50} de 0,93 mg/mL para o extrato avaliado, a motivação para a realização deste estudo por parte dos autores foi devido a atividade biológica da espécie quando utilizada no tratamento de desconfortos gastrointestinais.

Posteriormente nos estudos com o alcaloide N-metil-laurotetanina, obtido de frações pré-purificadas das folhas de *P. boldus*, observou-se relevante atividade como inibidor da AChE (DA SILVA *et al.*, 2022). O chá de *P. boldus* auxilia no processo digestivo devido a capacidade de inibição da acetilcolinesterase, enzima encontrada nas junções neuromusculares gastrointestinais e cuja inibição pode aumentar a motilidade gastrointestinal, portanto, o efeito inibitório da espécie é justificado pelos resultados observados na medicina popular.

Vale ressaltar que a boldina (Figura 1) já foi bastante estudada e apresenta um amplo espectro de atividades biológicas. Segundo Vasquez e colaboradores (2020), a boldina e seus derivados possuem propriedades de eliminação de radicais livres, e sua capacidade antioxidante está relacionada aos grupos hidroxilas presentes nestes fenólicos. Salama e colaboradores (2017) relataram atividade antiparasitária do alcaloide boldina. Estudos de Sobarzo-Sánchez e colaboradores (2012), determinaram efeito fotoprotetor e hemolítico para boldina e nitrosoboldina, respectivamente.

Figura 1 - Boldina



Fonte: DA SILVA, 2022.

Souza e colaboradores (2022), relataram em seus estudos atividades vasodilatadoras relacionados a boldina. E de acordo com Boeing e colaboradores (2020) foi evidenciado atividade gastroprotetora, redução do estresse oxidativo e de mediadores inflamatórios de úlceras gástricas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

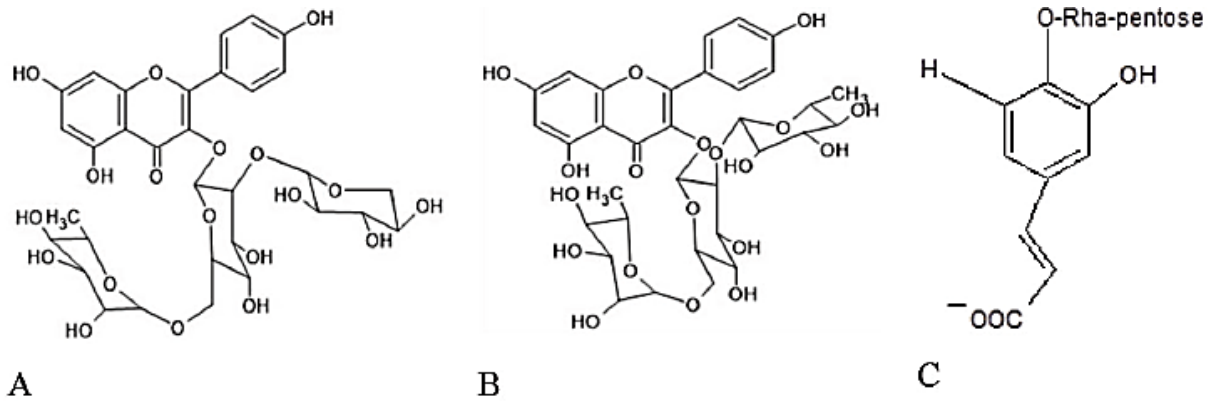
Foram avaliados 65 artigos. Utilizando os critérios de inclusão, observando principalmente, o título, metodologia, objetivo e conclusões; 50 artigos estavam dentro dos critérios acima prescritos.

O estudo bibliográfico permitiu investigar os principais constituintes químicos de *Peumus boldus*, suas ações biológicas e as partes botânicas que possuem determinadas atividades comprovadas e descritas na literatura científica. *P. boldus* é amplamente utilizada, de forma histórica e popular, para tratar diversos tipos de doença, que incluem desde doenças de caráter inflamatório, à distúrbios gastrointestinais. Suas folhas secas, casca, frutos e óleo essencial são os materiais mais utilizados em estudos científicos. É observado que a característica mais marcante, presente nas bibliografias utilizadas para este estudo, está no potencial antioxidante das substâncias químicas encontradas em extratos de diversas partes da planta, com ênfase nos constituintes alcaloides e flavonoides. No entanto, há diversos estudos que comprovam a atuação de outros metabólitos, como óleo essencial, glicosídeos e taninos.

Nosso grupo de Pesquisa do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia (ICET) está estudando a espécie *P. boldus* encontrada nos mercados da cidade de Manaus/AM. E a partir do óleo essencial obtido das folhas, foi possível, utilizando CG-EM, identificar quase 99% da constituição química deste metabólito, sendo o ascaridol e o 1,8-cineol (teor de \cong 35 e 29% respectivamente) os compostos majoritários encontrados. Comprovou-se que as atividades larvicida e inseticida estão atreladas a estes compostos encontrados no óleo essencial das folhas do boldo, como já descritos na literatura anteriormente (LOPES *et al.*, 2020).

Em um estudo mais recente, o nosso grupo identificou os alcaloides, flavonoides e compostos fenólicos (Figura 2) presentes nas infusões das folhas de *P. boldus*, obtidas em comércio na cidade de Itacoatiara/AM. E esses constituintes foram responsáveis pela atividade antioxidante observada, o que valida a ação neuroprotetora contra processos oxidativos patológicos na doença de Alzheimer investigadas na pesquisa (DA SILVA *et al.*, 2022).

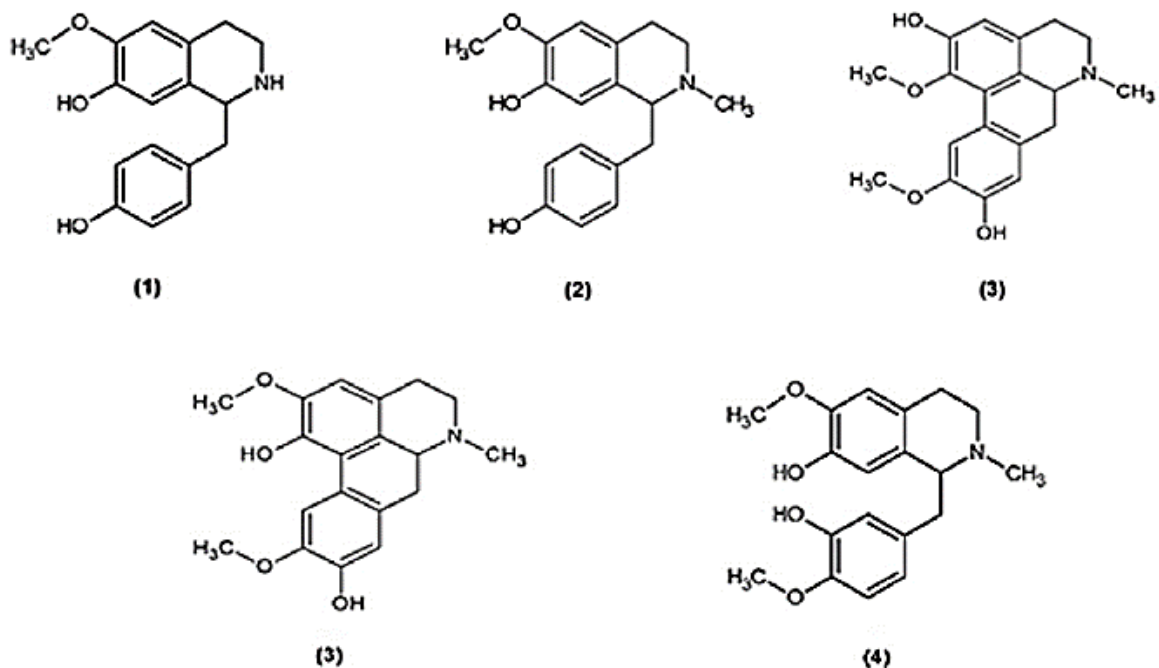
Figura 2 – Fenólicos identificados (A: Luteolina-pentosil-glicosil-ramnose; B: Caempferol-3-O-glicosil-ramnosil-ramnose; C: Cafeoilquínico)



Fonte: DA SILVA *et al.*, 2022.

Os alcaloides isoboldina, boldina, coclaurina, leurotetanina, N-metillaurotetanina, reticulina e N-metilcoclaurina (Figura 3), presentes no extrato aquoso, mostraram atividade antiacetilcolinesterase em ensaio *in silico*, pois foram capazes de inibir a enzima AChE interagindo quimicamente com o sítio catalítico da enzima. Apontando que o fracionamento e purificação dos extratos das folhas de *P. boldus* são promissores na busca pela molécula ativa isolada, com potencial anti-AChE (DA SILVA *et al.*, 2022).

Figura 3 – Constituintes identificados (1: Coclaurina; 2: N-metilcoclaurina; 3: Boldina e Isoboldina; 4: N-metillaurotetanina)



Fonte: DA SILVA *et al.*, 2022.

As pesquisas compiladas nesta revisão abordaram 14 atividades biológicas. Diante da consolidação do uso popular de *P. boldus* e de resultados tão promissores quanto a atividades biológicas presentes na mesma, estudos abordando atividades ainda não comprovadas, efeitos colaterais e elucidação de compostos apontam a possibilidade do desenvolvimento de biotecnologias que garantam seu uso com eficiência e segurança.

5 CONCLUSÃO

A partir da revisão feita, foi possível notar que *Peumus boldus* (Monimiaceae) é vastamente utilizado, de diversas formas pela população. É amplamente utilizada na medicina tradicional para tratar diversas enfermidades, que envolvem desde o sistema digestório a doenças de processos inflamatórios. Notou-se que a parte mais utilizada da planta são as folhas, que são usadas em preparação de chás caseiros ou até mesmo adquiridos como produtos farmacêuticos, na forma de fitoterápicos disponíveis no mercado.

Pode-se observar, doravante as bibliografias estudadas, que suas atividades biológicas estão relacionadas diretamente com seus constituintes químicos majoritários como alcaloides, flavonoides e óleo essencial. Onde a boldina, ascaridol, 1,8-cineol, N-metil-laurotetanina e a laurotenanina tiveram maior destaque como metabólitos ativos, relatados na maior parte dos estudos científicos como substâncias com grande potencial antioxidante. Sendo as folhas secas, o material botânico mais mencionado nas bibliografias estudadas, o óleo essencial extraído também desta parte da planta, obteve juntamente grande destaque, pois grande parte dos estudos relatados mostrou insigne capacidade antifúngica e anti-helmíntica deste composto.

A vista disso, podemos concluir que os estudos com *P. boldus* é de grande importância, principalmente por se tratar de uma planta de grande uso etnofarmacológico. Então descrever e entender melhor seus compostos químicos e sua atividade biológica, bem como estudos com purificação e isolamento de seus constituintes, corrobora em grande avanço para pesquisas e elucidação de novas substâncias químicas provenientes de plantas e seus mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS

- AGRA, Maria de Fátima; FREITAS, Patrícia França de; BARBOSA-FILHO, José Maria. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.
- ALMEIDA, Edvaldo Rodrigues de; MELO, Antonio Mário; XAVIER, Haroudo. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 14, n. 2, p. 99-102, 2000.
- ALONSO, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1º Reimpresión corregida. Argentina, Rosario: Corpus Editorial y Distribuidora, 2007. 212p.
- ANVISA. AGÊNCIA DE VIGILANCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 6ª Ed. Brasileira, 2019.
- BOEING, Thaise et al. Antiulcer mechanisms of *Vernonia condensata* Baker: A medicinal plant used in the treatment of gastritis and gastric ulcer. **Journal of ethnopharmacology**, v. 184, p. 196-207, 2016.
- BOEING, Thaise et al. Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: Involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. **Chemico-Biological Interactions**, v. 327, p. 109166, 2020.
- BOTELHO, Louise Lira Roedel; DE ALMEIDA CUNHA, Cristiano Castro; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
- BRANDÃO, Maria G. Lins et al. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 408-420, 2006.
- DA SILVA, Bruna Yuka Koide et al. Chemical and Biological Evaluation of the Aqueous Extract of *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae) Leaves. **Pharmacognosy Research**, v. 14, n. 1, 2022.
- DE CASTRO, Débora Silva Borges et al. Larvicidal activity of essential oil of *Peumus boldus* Molina and its ascaridole-enriched fraction against *Culex quinquefasciatus*. **Experimental Parasitology**, v. 171, p. 84-90, 2016.
- DE LIMA, Juliana Silva et al. Immobilization of *Aspergillus ficuum* tannase in calcium alginate beads and its application in the treatment of boldo (*Peumus boldus*) tea. **International journal of biological macromolecules**, v. 118, p. 1989-1994, 2018.

DE SOUZA PESSOA, Michelle Liz et al. Antifungal activity and antidiarrheal activity via antimotility mechanisms of (-)-fenchone in experimental models. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 43, p. 6795, 2020.

DE SOUZA, Priscila et al. Boldine, an Alkaloid from *Peumus boldus* Molina, Induces Endothelium-Dependent Vasodilation in the Perfused Rat Kidney: Involvement of Nitric Oxide and Small-Conductance Ca^{2+} -Activated K^{+} Channel. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, 2022.

European Medicines Agency, Boldo leaf: *Peumus boldus* Molina, folium. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2017/01/WC500219578.pdf. Acesso em: 17 mar. 2022).

European Pharmacopoeia, 8th Edition 8.0, Boldo. **2013**, Leaf: 1188-1990.

FALE, P. L. A. et al. Acetylcholinesterase inhibition, antioxidant activity and toxicity of *Peumus boldus* water extracts on HeLa and Caco-2 cell lines. **Food and chemical toxicology**, v. 50, n. 8, p. 2656-2662, 2012.

Farmacopoea Portuguesa VII. *Ministério da Saúde*. **2002**, Lisboa.

FERNÁNDEZ, J. et al. Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 23, n. 7, p. 1024-1027, 2009.

FERRANTE, Claudio et al. Phenolic content and antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Solidago virga-aurea*, *Phyllanthus niruri*, *Epilobium angustifolium*, *Peumus boldus*, and *Ononis spinosa* extracts. **Antibiotics**, v. 9, n. 11, p. 783, 2020.

FUENTES-BARROS, Gonzalo et al. Variation of the alkaloid content of *Peumus boldus* (boldo). **Fitoterapia**, v. 127, p. 179-185, 2018.

GIRARDI, Natalia Soledad et al. Microencapsulation of *Peumus boldus* oil by complex coacervation to provide peanut seeds protection against fungal pathogens. **Industrial Crops and Products**, v. 92, p. 93-101, 2016.

GIRARDI, Natalia Soledad et al. Microencapsulation of *Peumus boldus* essential oil and its impact on peanut seed quality preservation. **Industrial Crops and Products**, v. 114, p. 108-114, 2018.

GRIZ, S. A. S. et al. Medicinal plants profile used by the 3rd District population of Maceió-AL. **Brazilian Journal of Biology**, v. 77, p. 794-802, 2017.

HERRERA-RODRÍGUEZ, Carmen et al. Bioactivity of *Peumus boldus* Molina, *Laurelia sempervirens* (Ruiz & Pav.) Tul. and *Laureliopsis philippiana* (Looser) Schodde (Monimiaceae) essential oils against *Sitophilus zeamais* Motschulsky. **Chilean journal of agricultural research**, v. 75, n. 3, p. 334-340, 2015.

- HOŠT'ÁLKOVÁ, Anna et al. Alkaloids from *Peumus boldus* and their acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and prolyl oligopeptidase inhibition activity. **Natural product communications**, v. 10, n. 4, p. 1934578X1501000410, 2015.
- KAZIYAMA, V. M.; FERNANDES, M. J. B.; SIMONI, I. C. Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 3, p. 522-528, 2012.
- KLIMACZEWSKI, Cláudia Vargas et al. Antioxidant activity of *Peumus boldus* extract and alkaloid boldine against damage induced by Fe (II)–citrate in rat liver mitochondria in vitro. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p. 240-247, 2014.
- KLIMACZEWSKI, Cláudia Vargas et al. *Peumus boldus* attenuates copper-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 1-8, 2018.
- LANHERS, Marie Claire et al. Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of a traditional medicinal plant of Chile, *Peumus boldus*. **Planta medica**, v. 57, n. 02, p. 110-115, 1991.
- LOPES, Aniele da Silva Neves et al. Composição química e atividades biológicas do óleo essencial de *Peumus boldus* (Monimiaceae). **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 2, 2020.
- SOUSA, Mirian Pinheiro de et al. Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras. **Fortaleza: Editora UFC**, 2004.
- MATSUBARA, Simara; RODRIGUEZ-AMAYA, Delia B. Conteúdo de miricetina, quercetina e kaempferol em chás comercializados no Brasil. **Food Science and Technology**, v. 26, n. 2, p. 380-385, 2006.
- MAURO, Cláudia et al. Estudo anatômico comparado de órgãos vegetativos de boldo miúdo, *Plectranthus ornatus* Codd. e malvariço, *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng.-Lamiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 608-613, 2008.
- O'BRIEN, Peter; CARRASCO-POZO, Catalina; SPEISKY, Hernán. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. **Chemico-biological interactions**, v. 159, n. 1, p. 1-17, 2006.
- OTERO, Carolina et al. Biochemical characterization of *Peumus boldus* fruits: Insights of its antioxidant properties through a theoretical approach. **Food Chemistry**, v. 370, p. 131012, 2022.
- PASSONE, María Alejandra; ETCHEVERRY, Miriam. Antifungal impact of volatile fractions of *Peumus boldus* and *Lippia turbinata* on *Aspergillus* section *Flavi* and residual levels of these oils in irradiated peanut. **International journal of food microbiology**, v. 168, p. 17-23, 2014.
- PETIGNY, Loïc et al. Simultaneous microwave extraction and separation of volatile and non-volatile organic compounds of boldo leaves. From lab to industrial scale. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 5, p. 7183-7198, 2014.

PISCAGLIA, Fabio et al. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 40, n. 2, p. 236-239, 2005.

SALAMA, Isabel Cristina; ARRAIS-LIMA, Cristina; ARRAIS-SILVA, Wagner Welber. Evaluation of boldine activity against intracellular amastigotes of *Leishmania amazonensis*. **The Korean Journal of Parasitology**, v. 55, n. 3, p. 337, 2017.

SÁNCHEZ, Gonzalo Recio et al. Leaf extract from the endemic plant *Peumus boldus* as an effective bioproduct for the green synthesis of silver nanoparticles. **Materials Letters**, v. 183, p. 255-260, 2016.

SANTORO, Domenico et al. Evaluation on the effects of 0.1% *Peumus boldus* leaf and *Spiraea ulmaria* plant extract combination on bacterial colonization in canine atopic dermatitis: A preliminary randomized, placebo controlled, double-blinded study. **Research in veterinary science**, v. 118, p. 164-170, 2018.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, Guillermo et al. Free radical scavengers and antioxidants from *Tagetes mendocina*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 59, n. 5-6, p. 345-353, 2004.

SILVA, E. et al. Protective Effect of Boldo and Tea Infusions on the Visible Light-mediated Pro-oxidant Effects of Vitamin B2, Riboflavin. **Photochemistry and photobiology**, v. 75, n. 6, p. 585-590, 2002.

SILVA, Gonzalo et al. Bioactivity of a water extract of boldus (*Peumus boldus* Molina) against *Spodoptera frugiperda* (JE Smith) and *Helicoverpa zea* Boddie (Lepidoptera: Noctuidae). **Chilean journal of agricultural research**, v. 73, n. 2, p. 135-141, 2013.

SILVA-AGUAYO, Gonzalo et al. Essential oil of *Peumus boldus* Molina against the nematode *Haemonchus contortus* (L3) and three stored cereal insect pests. **Chilean journal of agricultural research**, v. 81, n. 3, p. 390-397, 2021.

SIMIRGIOTIS, Mario Juan; SCHMEDA-HIRSCHMANN, Guillermo. Direct identification of phenolic constituents in Boldo Folium (*Peumus boldus* Mol.) infusions by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 4, p. 443-449, 2010.

SOBARZO-SÁNCHEZ, Eduardo et al. Applied biological and physicochemical activity of isoquinoline alkaloids: oxoisoaporphine and boldine. **Molecules**, v. 17, n. 9, p. 10958-10970, 2012.

SPEISKY, Hernán; CASSELS, Bruce K. Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. **Pharmacological Research**, v. 29, n. 1, p. 1-12, 1994.

SRIVASTAVA, Anubha et al. Solid state characterization of an antioxidant alkaloid boldine using vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations. **Vibrational Spectroscopy**, v. 56, n. 1, p. 82-88, 2011.

VÁSQUEZ-ESPINAL, Alejandro et al. Structure-antioxidant activity relationships in boldine and glaucine: a DFT study. **New Journal of Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 590-596, 2021.