

DRIMYS (CATAIA, CANELO, QUIEBRA-MUELAS): UMA REVISÃO LITERÁRIA SOBRE SUA FITOQUÍMICA, ATIVIDADES BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS

Recebido em: 26/04/2023

Aceito em: 02/06/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-008

Mariana Cardoso Oshiro¹

Ivone Antônia de Souza²

RESUMO: *Drimys* é um dos gêneros mais conhecidos da família botânica Winteraceae. As espécies que compõem este gênero têm sido amplamente utilizadas na medicina popular latino americana para o tratamento de malária, dores gástricas, dor de dente, anemia, entre outros. Além do mais, em algumas localidades, as folhas secas e as bagas dos frutos são utilizadas na culinária como condimento pois possuem sabor apimentado. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre a fitoquímica, atividades biológicas, farmacológicas e toxicológicas das espécies do gênero *Drimys*. Para isso, foram realizadas buscas em diferentes plataformas, no período de 1987 e 2022, utilizando-se a palavra “*Drimys*”, indicativa do gênero botânico, acompanhado dos descritores: “Winteraceae”, “pharmacology”, “neoplasm”, “inflammation”, “insecticides”, “clinical trial”, “pain”, “food”, “ulcer”, “malaria” e “toxicity”. Incluiu-se trabalhos sobre o perfil fitoquímico, atividades biológicas e potencial farmacológico. Foram selecionados 77 artigos científicos sobre as espécies *D. winteri*, *D. brasiliensis*, *D. angustifolia*, *D. granadensis* e *D. piperita* com informações de estudos in vivo e in vitro que possibilitam o conhecimento medicinal, a conservação e o uso sustentável destas espécies.

PALAVRAS-CHAVE: Antinflamatório; Antinoceptivo; Antiulcerativo; Plantas Medicinais; Fitoterapia.

DRIMYS (CATAIA, CANELO, QUIEBRA-MUELAS): A LITERATURE REVIEW ON ITS PHYTOCHEMISTRY, BIOLOGICAL, PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ACTIVITIES

ABSTRACT: *Drimys* is one of the best known genera of the botanical family Winteraceae. The species that make up this genus have been widely used in Latin American popular medicine for the treatment of malaria, gastric pain, toothache, anemia, among others. Moreover, in some places, the dried leaves and berries of the fruits are used in cooking as a condiment because they have a spicy flavor. The objective of this work was to perform a systematic review on the phytochemical, biological, pharmacological and toxicological activities of the species of the genus *Drimys*. For this, searches were made in different platforms, between 1987 and 2022, using the word “*Drimys*”, indicative of the botanical genus, accompanied by the descriptors: “Winteraceae”, “pharmacology”,

¹ Doutoranda pelo Programa de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Pernambuco (UFPE).

E-mail: marianac.oshiro@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-7844>

² Doutora em Farmacologia pela Universidade de Coimbra (UC). Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE). E-mail: ivone.souza@ufpe.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9330-4593>

"neoplasm", "inflammation", "insecticides", "clinical trial", "pain", "food", "ulcer", "malaria" and "toxicity". Papers on phytochemical profile, biological activities, and pharmacological potential were included. A total of 77 scientific articles on the species *D. winteri*, *D. brasiliensis*, *D. angustifolia*, *D. granadensis* and *D. piperita* were selected, with information from in vivo and in vitro studies that enable medicinal knowledge, conservation and sustainable use of these species.

KEYWORDS: Anti-inflammatory; Antinoceptive; Antiulcerative; Medicinal Plants; Phytotherapy.

DRIMYS (CATAIA, CANELO, QUIEBRA-MUELAS): UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE SUS ACTIVIDADES FITOQUÍMICAS, BIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS

RESUMEN: *Drimys* es uno de los géneros más conocidos de la familia botánica Winteraceae. Las especies que componen este género han sido ampliamente utilizadas en la medicina popular latinoamericana para el tratamiento de la malaria, dolor gástrico, dolor de muelas, anemia, entre otros. Además, en algunos lugares, las hojas secas y las bayas de los frutos se utilizan en la cocina como condimento porque tienen un sabor picante. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática sobre las actividades fitoquímicas, biológicas, farmacológicas y toxicológicas de las especies del género *Drimys*. Para ello, se realizaron búsquedas en diferentes plataformas, entre 1987 y 2022, utilizando la palabra "*Drimys*", indicativa del género botánico, acompañada de los descriptores: "Winteraceae", "farmacología", "neoplasia", "inflamación", "insecticidas", "ensayo clínico", "dolor", "alimentación", "úlceras", "malaria" y "toxicidad". Se incluyeron artículos sobre perfil fitoquímico, actividades biológicas y potencial farmacológico. Se seleccionaron 77 artículos científicos sobre las especies *D. winteri*, *D. brasiliensis*, *D. angustifolia*, *D. granadensis* y *D. piperita*, con información de estudios in vivo e in vitro que permiten el conocimiento medicinal, la conservación y el uso sostenible de estas especies.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorio; Antinoceptivo; Antiulceroso; Plantas Medicinales; Fitoterapia.

1. INTRODUÇÃO

A fitoterapia é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma prática da medicina tradicional, complementar e integrativa em saúde e tem como ponto de origem o conhecimento adquirido de povos indígenas e de comunidades tradicionais (OMS, 2022a). A utilização de plantas medicinais sempre integrou o sistema médico de diversos povos ao longo da história para o tratamento de doenças físicas e espirituais (ROCHA et al., 2021).

Atualmente, a consolidação desta prática no sistema de saúde público ou privado de um país apoia-se em etapas regulatórias para definição de um marco legal e regulamentação de políticas nacionais (OMS., 2022b). Ainda que as diretrizes regulatórias sejam bem definidas, a utilização de plantas medicinais enfrenta obstáculos

regulatórios e gargalos na prática fitoterápica dentro do sistema de saúde (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO, 2021).

Ainda assim, a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em algumas comunidades é elevado, principalmente em lugares em que o atendimento em saúde não está presente pela ausência de unidades de atendimento e profissionais de saúde. Em alguns casos a população opta pela utilização da terapia alopática, concomitantemente ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos (ODONNE et al., 2021; MENDES; OLIVEIRA, 2022).

A família Winteraceae é reconhecida como uma das mais antigas entre as angiospermas e se destaca por suas espécies aromáticas que possuem relevância medicinal. O gênero *Drimys* é amplamente distribuído na América Latina e Central, abrangendo uma extensa área desde o México até o Estreito de Magalhães, no Chile (AUSTRALIA, 2021). No entanto, devido à sua ampla distribuição geográfica há divergência entre os pesquisadores quanto ao número de espécies e variedades que compõem o gênero (JARA-ARANCIO et al., 2012).

As espécies podem ser encontradas na natureza na forma de arbustos ou árvores aromáticas que podem atingir até 20 metros de altura. Suas folhas apresentam uma camada cerosa de cor esbranquiçada, devido a presença de estômatos obstruídos com grânulos compostos de cutícula e cera, formando uma barreira física contra a perda de água e a radiação solar (FEILD et al., 2000). Além disso, o gênero *Drimys* é caracterizado pela ausência de elementos de vasos condutores, sendo composto por traqueídeos posicionados periféricamente em relação ao tronco (CHASE et al., 2016).

A presença de traqueídeos e tampões estomáticos indicam adaptações morfológicas às mudanças climáticas desde o período Cretáceo, há milhões de anos atrás (FEILD et al., 2000; BERRY, 2021). A ausência de elementos de vasos é a causa para a longevidade e o sucesso ecológico das espécies de *Drimys* em florestas úmidas e montanhosas e em áreas de clima tropical e subtropical (FEILD; BRODRIBB; HOLBROOK, 2002; TROPICOS, 2021). No entanto, as mudanças climáticas e o desmatamento representam uma ameaça a distribuição e ocorrência natural das espécies de *Drimys*, que possuem valor socioeconômico e farmacológico (MARIOT et al., 2014).

Com o intuito de adquirir informações relevantes no campo medicinal, conservacionista e para promover o uso responsável dessas espécies, o presente estudo tem como objetivo conduzir uma revisão sistemática acerca do perfil fitoquímico, das

atividades biológicas, farmacológicas e da toxicidade das espécies pertencentes ao gênero *Drimys*.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, no período de 1987 e 2022, nas bases de dados Medline (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), SciELO (Scientific Biblioteca Eletrônica on-line) e Scopus. Os descritores utilizados foram a combinação do descritor “*Drimys*” acompanhado do operador booleano AND com os descritores “Winteraceae”, “pharmacology”, “neoplasm”, “inflammation”, “insecticides”, “clinical trial”, “pain”, “food”, “ulcer”, “malaria”, “toxicity”. A ordem de seleção foi realizada pela avaliação do título e resumo. Nesta parte, foram selecionados os artigos científicos com resultados sobre o perfil fitoquímico, atividades biológicas e potencial farmacológico das espécies do gênero *Drimys*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou em 157 artigos científicos na base Scopus, 89 artigos científicos na base MedLine, 14 artigos científicos na base Lilacs e 10 artigos científicos na base Scielo. O total de artigos encontrados foi de 270 e, na seleção de artigos, com base no título e resumo, foram excluídos aqueles que se repetiam e incluídos aqueles que descreviam sobre o perfil fitoquímico, atividades biológicas e potencial farmacológico das espécies do gênero *Drimys* totalizando 77 artigos científicos para leitura integral. Todos os artigos selecionados foram lidos integralmente e o resultado apresentado no Quadro 1, a seguir:

QUADRO 1 – Estudos publicados sobre as fitoquímica, atividades biológicas, farmacológicas e toxicológicas das espécies do gênero *Drimys* (Winteraceae).

<i>Espécies</i>	Local	Tipo de extração (Parte utilizada)	Metodologia	Alvo biológico	Referência
<i>D. andina</i>	Chile	Infusão (folhas)	Antioxidante; Citotoxicidade	Células de câncer de colón	GASTALDI et al., 2018
<i>D. angustifolia</i>	Brasil	Extrato (cascas e folhas)	Antiulcerativa; Antinocéptica; Anti-inflamatória; Antioxidante.	Roedores	WITAICENIS et., 2007
<i>D. angustifolia</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SANTOS et al., 2013
<i>D. angustifolia</i>	Brasil	Óleo essencial (folhas)	Inseticida	Formigas cortadeiras <i>Acromyrmex</i> spp.	MENEGHETTI, C.; REBELO, R.; VITORINO, M., 2015
<i>D. angustifolia</i> / <i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial	Citotoxicidade	Células de glioblastoma e carcinoma de rim	GOMES et al., 2013
<i>D. angustifolia</i> / <i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (folhas)	Antiviral; Antioxidante.	Herpes vírus HSV-1	GOMES et al., 2012
<i>D. angustifolia</i> / <i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas)	Fitoquímica	Não se aplica	LIMBERGER et al., 2007
<i>D. beccariana</i>	Papua Ocidental	Flavonóides (cascas)	Antimalarico	Plasmodium falciparum	HERLINA et al., 2019
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Antiinflamatório	Roedores	LAGO et al., 2010
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	LAGO et al., 2011
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folhas, casca e galhos)	Fitoquímica	Não se aplica	MECCHI et al., 2013
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (casca)	Anti-lipídico	Roedores	MEROTTO et al., 2017
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (raízes)	Bioherbicida	<i>Barbarea verna</i> , <i>Echinochloa crusgalli</i> e <i>Ipomoea grandifolia</i>	ANESE et al., 2015a
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folhas e raízes)	Bioherbicida	<i>Panicum maximum</i> e <i>Euphorbia heterophylla</i>	ANESE et al., 2015b
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Antiinflamatória	Células pancreáticas	BARROSA et. Al 2016

<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Antifúngico	Cepas <i>Microsporum canis</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> e <i>Microsporum gypseum</i>	MALHEIROS et al., 2005
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Anti-leishmaniose / Anti-tripanosoma	<i>Leishmania spp</i> ; <i>Trypanosoma cruzi</i>	CORRÊA et al., 2011
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antiinflamatório	Roedores	FERREIRA et al., 2020
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Citotoxicidade	Células leucêmicas	FRATONI et al., 2016
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Citotoxicidade / Micronúcleo	Células de leucêmicas, linfomas, carcinomas e sarcomas	FRATONI et al., 2018
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial (cascas e folhas)	Larvicida	Carrapatos <i>Rhipicephalus spp.</i> (<i>Boophilus spp.</i>)	RIBEIRO et al., 2007
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (cascas, folhas e galhos)	Antiparasitário	Cepas <i>Leishmania. amazonensis</i> e <i>Leishmania brasiliensis</i> e <i>Plasmodium falciparum</i>	CLAUDINO et al., 2013
<i>D. brasiliensis</i>	Chile	Extrato (folhas)	Bioherbicida	<i>Sesamum indicum</i>	ANESE et al., 2014
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (raízes)	Inseticida	Pulgão preto <i>Toxoptera citricida</i>	ANESE et al., 2018
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folhas)	Inseticida	Mosquito <i>Aedes egpty</i>	OSHIRO et al., 2020
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (folha)	Anti-vitral	Herpes vírus bovina	PARREIRA et al., 2017
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato, frações e Sesquiterpenos drimanos	Antimicrobiano	Cepas de <i>Bacillus cereus</i> ; <i>Helicobacter pylori</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	SILVEIRA et al., 2012
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Extrato (cascas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Bacillus cereus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>Streptococcus pneumoniae</i>	SOBOTTKA et al., 2020
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Antitripanossoma	Membrana celular	GONÇALVES et al., 2019
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos	Fitoquímica	Não se aplica	VICHNEWSKI et al., 1986
<i>D. brasiliensis</i>	Brasil	Óleo essencial	Fitoquímica	Não se aplica	ZEM et al., 2016
<i>D. granadensis</i>	Colômbia	Extrato (folhas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Escherichia coli</i>	SALCEDO et al., 2019
<i>D. granadensis</i>	Costa Rica	Óleo essencial (folhas e frutos)	Fitoquímica	Não se aplica	CICCIÓ et al., 1997
<i>D. granadensis</i>	Colômbia	Óleo essencial (folhas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> ; <i>Listeria</i>	GAVIRIA et al., 2011

<i>monocytogenes, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Staphylococcus epidermidis</i>					
<i>D. piperita</i>	Papua Ocidental	Extratos (cascas)	Fitoquímica	Não se aplica	CEPEDA; LISANGAN; SILAMBA, 2018
<i>D. piperita</i>	Papua Ocidental	Extratos (cascas)	Antimicrobiano	Cepas de <i>Escherichia coli</i> ; <i>Bacillus cereus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	CEPEDA; LISANGAN; SILAMBA, 2015
<i>D. piperita</i>	Filipinas	Extrato (folhas)	Efeito Anti-diarréico	Roedores	PLADIO, L. P.; VILLASENOR, I., 2017.
<i>D. piperita</i>	Papua Ocidental	Extrato (cascas)	Efeito tônico	Roedores	PRATIWI et al., 2018
<i>D. winteri</i>	Brasil	Extrato e frações	Fitoquímica	Não se aplica	CECHINEL FILHO et al., 1998
<i>D. winteri</i>	Brasil	Extratos (cascas)	Anti-hiperalgesia	Roedores	MENDES et al., 1998
<i>D. winteri</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antinocepção	Roedores	MALHEIROS et al., 2001
<i>D. winteri</i>	Brasil	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antinocepção	Roedores	SCHEIDT et al., 2002
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antiinflamatório	Cultura de células	BURGOS et al., 2020a
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (cascas)	Fitopatógeno	Fungo <i>Gaeumannomyces graminis</i>	MONSÁLVEZ et al. 2010
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (cascas)	Regulador de crescimento e Antialimentar	Lagartas <i>Spodoptera littoralis</i>	ZAPATA; et al., 2009
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (folhas e cascas)	Repelencia	Besouros <i>Tribolium castaneum</i>	ZAPATA, SMAGGHE, 2010
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Larvicida	Mosca <i>Drosophila melanogaster</i>	MONTENEGRO et al., 2013
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (cascas)	Inseticida	Besouros <i>Sitophilus granarius</i>	PAZ et al., 2018
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Inibidor	Canais de sódio	PAZ et al., 2022
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato e sesquiterpeno (casca)	Imunoestimulante	Fungo <i>Saprolegnia parasitica</i>	PERREIRA-TORRES et al., 2016
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (casca)	Herbicida	Plantas daninhas <i>Amaranthus hybridus</i> e <i>Portulaca oleracea</i>	VERDEGUER et al., 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (casca)	Fitoquímica	Não se aplica	BARRERO et al., 2000

<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Antifungico	<i>Candida spp</i>	MARIN et al., 2022
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Antifungico	<i>Candida spp.</i>	MARIN et al., 2020
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial	Fitoquímica	Não se aplica	MUÑOZ et al., 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Fitopatogeno	Fungo <i>Gaeumannomyces graminis</i>	PAZ et al., 2020
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial	Inseticida	Besouros <i>Aegorhinus spp.</i>	REBOLLEDO et al., 2012
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (casca)	Citotoxicidade	Células de melanomas	RUSSO et al., 2019
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (partes aéreas)	Inseticida	Besouros <i>Aegorhinus spp.</i>	TAMPE et al., 2020
<i>D. winteri</i>	Espanha	Óleo essencial (folhas e cascas)	Inseticida	Pulgões <i>Acyrthosiphon pisum</i>	ZAPATA; LOGNAY; SMAGGHE, 2010
<i>D. winteri</i>	Espanha	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Inseticida	Lagartas <i>Spodoptera littoralis</i>	ZAPATA; MEDINA; BUDIA, 2004
<i>D. winteri</i>	Espanha	Extrato (cascas)	Inseticida	Pulgões <i>Nasonovia aphid</i>	ZAPATA et al., 2010
<i>D. winteri</i>	Não consta	Sesquiterpenos drimanos	Inibidor de acetilcolina	Receptores nicotínicos	ARIAS et al., 2018
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (partes aéreas)	Antioxidante	Musculo bovino	BRIDI et al., 2019
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (folha)	Antitripanossoma	<i>Trypanosoma cruzi</i>	MUÑOZ et al., 2013
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Inibidor	Cepas de <i>Chromobacterium violaceum</i> e <i>Pseudomonas syringae</i>	PAZA et al., 2013
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (casca)	Antitripanossoma	<i>Trypanosoma cruzi</i>	BOMBAÇA et al., 2018
<i>D. winteri</i>	Chile	Óleo essencial (folhas)	Inseticida	Cepas de <i>Spodoptera littoralis</i> ; <i>Musca domestica</i> e <i>Culex quinquefasciatus</i>	GIORDANI et al., 2022
<i>D. winteri</i>	Brasil	Sesquiterpeno drimanos (casca)	Transp. Glutamatergico	Células de cérebro de rato	MARTINI et al 2006
<i>D. winteri</i>	Chile	Infusão (folhas)	Anti-alimentar; Inseticida	<i>Aegorhinus superciliosus</i>	QUINTANA et al., 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Extrato (casca)	Biofungicida	Fungo <i>Gaeumannomyces graminis</i>	ZAPATA et al., 2011
<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos (cascas)	Antiinflamatório	Células espumosas	BURGOS et al., 2020b
<i>D. winteri</i>	Brasil	Extrato (casca)	Antialérgico; Antiastmático	Roedores	EL SAYAH et al., 1997

<i>D. winteri</i>	Chile	Sesquiterpenos drimanos	Biofungicida	Fungo de <i>Botrytis cinerea</i>	ROBLES-KELLY et al., 2017
<i>D. winteri</i> / <i>D. andina</i>	Chile	Extrato (folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	MUNOZ-CONCHA et al., 2007
<i>D. winteri</i> / <i>D. andina</i>	Chile	Extrato (folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	MUNOZ-CONCHA et al., 2004
<i>D. winteri</i> / <i>D. convertifolia</i> / <i>D. andina</i>	Chile	Extrato (folhas)	Fitoquímica	Não se aplica	RUIZ et al., 2002

FONTE: A autora (2023).

3.1. Uso Popular das Espécies de *Drimys*

No Brasil, popularmente, a planta é conhecida por diversos nomes, tais como "cataia", "casca de anta", "canela-amarga", "para-tudo" e "caá-tuya" (LORENZI, 1992). Suas folhas e cascas são utilizadas na medicina popular para tratar problemas gástricos, como dores intestinais, cólicas e prisão de ventre, além de serem consideradas antiescorbúticas, sudoríficas e estimulantes físicas e mentais (SIMÕES et al., 1986; LORENZI; MATOS, 2002). No caso específico da espécie *D. winteri*, seu uso popular envolve a decocção de 10 g de cascas ou folhas secas em água, consumida duas vezes ao dia até a redução dos sintomas (MATOS et al., 1989).

O gênero *Drimys* é reconhecido no Chile, onde é comumente denominado "canelo" ou "palo de ají". Na medicina tradicional desse país, a decocção da casca da planta é utilizada para tratar sarna e doenças de pele que afetam o gado, ocasionando a perda de pelos e a hiperqueratinização da região afetada (CDBP, 2023).

Por sua vez, na Colômbia, a *D. granadensis* é empregada na medicina tradicional para aliviar dores gástricas, sendo popularmente conhecida como "canelo de páramo" (GAVIRIA et al., 2011). De maneira similar, nas práticas populares da Costa Rica, as folhas da planta são mastigadas para aliviar dores de dente, sendo conhecida como "quiebra muelas" (SALCEDO et al., 2019).

No sudeste Asiático, na região da Papua Ocidental, a *D. piperita* é tradicionalmente utilizada como tônico e estimulante do organismo, sendo popularmente conhecida como "akway" (PRATIWI et al., 2018).

3.2 Fitoquímica

O gênero *Drimys* é reconhecido pela expressão de metabólitos secundários, sendo os terpenos e os flavonóides classes de compostos que se destacam. Os sesquiterpenos são os principais marcador fitoquímico do grupo de terpenos (JAHANGEER et al., 2021). Essas substâncias são responsáveis pelas atividades biológicas, sabor picante e aroma característico das espécies do gênero *Drimys* (YANG et al., 2020). Como apontado por Vichnewski; Kulanthaivel; Herz, (1986) os primeiros compostos terpênicos, isolados da casca de *D. winteri*, foram denominados drimenol, isodrimeninol e polygodial, também conhecidos como sesquiterpênos drimanos.

Estudos realizados por Limberger et al. (2007) mostraram que o composto drimenol foi encontrado no óleo essencial de *D. angustifolia* e *D. brasiliensis*, sendo predominante nas cascas dos caules (26,2%) do que nas folhas (1,4%). Por outro lado, em pesquisa realizada por Lago et al. (2011), foi observado que as folhas de *D. brasiliensis* apresentaram predomínio dos sesquiterpenos drimanos em relação à casca.

Outro estudo, desta vez com a espécie *D. granadensis* identificou no fruto verde a presença dos sesquiterpenos germacreno-D e drimenol (CICCIÓ et al., 1997). O germacreno-D é um sesquiterpeno presente nos óleos essenciais de muitas espécies medicinais, e é precursor metabólico para formação de outros sesquiterpenos, estando também presente tanto em *D. granadensis* quanto em *D. brasiliensis* (BÜLOW; KÖNIG, 2000).

A análise do extrato hexânico das cascas de *D. andina* por cromatografia gasosa detectou a presença dos sesquiterpenos drimenol e poligodial (MUÑOZ-CONCHA et al., 2007). Além disso, a análise do óleo essência da casca de *D. winteri* identificou 56 componentes com alta concentração de alfa-cubebeno e alfa-pineno (BARRERO et al., 2000) Além deles, os monoterpenos da análise do óleo essencial de *D. winteri*, como γ -curcumeno, limoneno, mirceno, trans-cariofileno, α -pineno, sabineno e 4-terpineol (ZAPATA; SMAGGHE, 2010).

A análise do óleo essencial de *D. brasiliensis* foram identificados diversos sesquiterpenos como germacrene D, biciclogermacreno, alpha-gurjuneno, (E)-nerodidol, spatulenol, epi-alpha-cadinol, alpha-cadinol e drimenol (ZEM et al., 2016; RIBEIRO et al., 2007). Entre as substâncias majoritárias encontradas na análise do óleo essencial de *D. angustifolia* e *D. brasiliensis* foram identificados os compostos biciclogermacreno

(19,6%) e ciclocolorenona (18,2%), respectivamente, segundo estudo de Gomes et al. (2013)

A análise do óleo essencial da espécie *D. granadensis* identificou 85 componentes, sendo os principais compostos germacrene D, sclarene, α -cadinol, longiborneol acetate, drimenol, (Z)- β -ocimene, α -pinene e β -elemene (GAVIRIA et al., 2011).

A triagem fitoquímica da espécie *D. angustifolia* também revelou a presença de outros metabólicos secundários como flavonóides, saponinas, triterpenóides glicosilados, ácidos fixos, glicosídeos cianogênicos, quinonas, taninos, xantonas e agliconas esteróides, além do sesquiterpeno drimenol, encontrado nas folhas e cascas desta espécie (WITAICENIS et al., 2007; LIMBERGER et al., 2007).

Por sua vez, a espécie *D. piperita* apresentou alcalóides não identificados em outras espécies do gênero, sendo o componente majoritário o cariofileno, também encontrado em especiarias como pimenta do reino e que possui potencial neuroprotetor (CEPEDA; SANTOSO; LISANGAN, 2018; NEGRI et al., 2020).

No gênero *Drimys*, além dos terpenos, outra classe de metabólitos secundários expressiva são os flavonóides (WILLIAMS; HARVEY; et al., 1982). Uma gama de atividades biológicas é proporcionada pelos flavonóides como propriedades antioxidante, antitumoral, antiviral, anti-inflamatório (MALEKI; CRESPO; CABANILLAS, 2019; PEREZ-VIZCAINO, FRAGA, 2018).

No estudo de Paz Robles et al. (2014) foi identificado em *D. winteri* a presença de rutina, quercetina e estilbina. Em recente estudo de Meinhart et al. (2020) foi possível detectar quantidades significativas de rutina (15 mg / 300 mL de infusão) nos extratos aquoso e etanólico obtidos de *D. winteri*.

De acordo com Bridi et al. (2019), o extrato de *D. winteri* apresentou uma composição rica em flavonóides e ácidos fenólicos, os quais foram identificados e quantificados em seu estudo. Além disso, o extrato demonstrou atividade antioxidante em ensaios *in vitro*, diminuindo a oxidação lipídica.

A quantificação de fenóis totais e flavonoides em *D. andina* demonstrou a presença elevada desses compostos, comprovando que esta é uma espécie rica em compostos antioxidantes (GASTALDI et al., 2018).

No entanto, a composição dos metabólitos secundários varia de acordo com a localidade da espécie, como é observado no padrão de flavonoides de *D. angustifolia*,

endêmica nas ilhas Juan Fernandez e nas duas espécies nativas da área continental do Chile, *D. winteri* e *D. andina*, que apresentam perfis distintos de metabólitos (RUIZ et al., 2002).

Essa variação pode ser influenciada por fatores ambientais, como alterações de clima, solo e regiões, que afetam a produção dos compostos em cada espécie (MUÑOZ et al., 2011).

De acordo com Mecchi et al. (2013), o extrato hexânico e etanólico de *D. brasiliensis* apresentou flavonoides como quercetina, astilbina, isoastilbina e neoastilbina. Além disso, Cepeda, Santos e Lisangan (2018) afirmam que *D. piperita*, quando comparada com *D. angustifolia* e *D. brasiliensis*, também apresentou um conteúdo elevado de compostos fenólicos, o que sugere ser uma característica metabólica comum das espécies do gênero *Drimys*.

Essa variação na composição dos metabólitos secundários também é evidenciada em um estudo que quantificou os flavonoides em folhas de cinco populações de *D. andina* e *D. winteri*, verificando diferenças entre o perfil de metabólitos secundários de cada espécie (MUÑOZ-CONCHA; VOGEL; RAZMILI, 2004).

Além disso, a similaridade na composição química das diferentes espécies de *Drimys* sugere que esses compostos podem ser utilizados como marcadores químicos para a identificação e padronização dessas plantas em produtos fitoterápicos. Essa abordagem pode contribuir para o desenvolvimento de produtos mais seguros e eficazes, além de evitar a adulteração com outras espécies (ANVISA, 2021).

3.3 Atividade Farmacológica

3.3.1 Espécie *D. andina*

D. andina pode ser considerada sinônimo da espécie *D. winteri* var. *andina* (GBIF, 2023a).

3.3.2 Espécie *D. angustifolia*

A espécie *D. angustifolia* é endêmica no Brasil e, é considerada nativa das florestas do Sul do país (CABRAL; MELLO-SILVA, 2023). Entre os artigos encontrados sobre a espécie destacou-se o potencial antitumorativo do extrato de folhas e cascas, demonstrado em ensaio com roedores. O extrato apresentou atividade antiulcerativa, na concentração de 250 mg/kg, inibindo lesões de úlceras gástricas induzidas por etanol em

cerca de 76,50% e 81,42%, respectivamente, obtendo-se resultados superiores à droga de referência carbenoxolone (WITAICENIS et al., 2007).

Esse efeito antiulcerativo parece estar relacionado ao óxido nítrico, substância que modula a atividade secretora de ácido no estômago, aumentando a capacidade defensiva da mucosa gástrica, como apontado por Engevik; Kaji; Goldenring (2020). O que pode torná-lo uma escolha promissora para o desenvolvimento de fitoterápico para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, como a espinheira-santa (ANVISA, 2021).

Outros estudos indicam que a espécie *D. angustifolia* pode ser utilizada para outras finalidades como antivirais, antimicrobianos e inseticida. Gomes et al., (2012) testou o óleo essencial da espécie contra o vírus causador do herpes (HSV-1) e obteve resultado antiviral moderado. O valor encontrado foi quatro vezes superior ao da espécie *D. brasiliensis*.

O óleo essencial da espécie *D. angustifolia* também demonstrou concentração inibitória mínima (MIC) para as cepas de bactérias *B. cereus* nas concentrações de 125 e 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, quando testado por Santos et al. (2013).

Além disso, Meneghetti; Rebelo e Vitorino (2015) observaram que o óleo essencial de *D. angustifolia* apresentou atividade inseticida para formigas cortadeiras quando pulverizado manualmente em formigueiros nas concentrações de 10% e 100% (p/v). No entanto, quando testado em modelos de dor e inflamação, o extrato da espécie *D. angustifolia* não apresentou resultados como relatado por Witaicenis et al. (2007).

3.3.3 Espécies *D. beccariana*

D. beccariana pode ser considerada sinônimo da espécie *D. piperita* (GBIF, 2023b).

3.3.4 Espécie *D. brasiliensis*

A espécie *D. brasiliensis* é uma das espécies mais estudadas do gênero *Drimys*. Sendo que ensaios *in vivo* e *in vitro* foram realizadas com seu extrato, óleo essencial e compostos isolados das cascas ou folhas desta espécie. O óleo essencial da planta apresentou atividade anti-inflamatória observada em roedores quando administrado a dose de 200 mg/kg via oral resultando em uma atividade semelhante à droga de referência indometacina, como relatado por Lago et al. (2010). A atividade observada no óleo essencial deve-se a presença dos sesquiterpenos drimanos. Além disso, o estudo com o

composto isolado poligodial apresentou atividade anti-inflamatória em ensaios envolvendo cultura de células e implantes em roedores, diminuiu a inflamação local e a fibrinogênese (FERREIRA et al., 2020). Em outro estudo, foi possível observar a interação do poligodial e o domínio de ligação do ligante do receptor de glicocorticoide, o mesmo que o medicamento de referência a dexametasona, um corticosteroide com potentes efeitos anti-inflamatórios (BARROSA et al., 2016). Observa-se então, que a presença dos sesquiterpenos drimanos no óleo essencial de *D. brasiliensis* colabora com a atividade anti-inflamatória observada na planta.

Outras atividades foram testadas e, o óleo essencial de *D. brasiliensis* foi letal, na menor dose testada 3,125 µl/ml, para as larvas de carrapatos (*Rhipicephalus* spp.) de boi e cachorro (RIBEIRO et al., 2007). Em outro estudo, utilizando o extrato das folhas, a atividade larvicida contra larvas do mosquito *A. egpti* mostrou-se promissora para o desenvolvimento de um produto domissanitário para o controle de larvas e consequentemente o controle da dengue nas áreas urbanas (OSHIRO et al., 2020). Além disso, o estudo com o extrato hexânico e o composto isolado poligodial resultou na alta seletividade parasitária para tripomastigotas de *T. cruzi* na concentração de 2 µg/mL do composto poligodial (CORRÊA et al., 2011; GONÇALVES et al., 2019). Em outro estudo os ensaios realizados com o extrato clorofórmico obtido a partir da casca do caule demonstraram valores de IC₅₀ de 39 e 40,6 µg/mL para *L. amazonensis* e *L. braziliensis*, respectivamente. Tais resultados indicam que a espécie *D. brasiliensis* possui potencial para ser uma candidata a fármaco para o tratamento de leishmanioses, sendo necessário mais estudo para aplicação desta molécula como antiparasitária (CLAUDINO et al., 2013).

O potencial inseticida do extrato hexânico da espécie *D. brasiliensis* no combate a adultos e ninfas do pulgão preto (*T. citricida*) mostrou-se mais tóxico para as ninfas do que os adultos (ANESE et al., 2018).

De acordo com, Sobottka et al. (2020), foi verificada a atividade antimicrobiana para o extrato das cascas de *D. brasiliensis*, sobretudo quando fracionados com os solventes apolares, como o diclorometano e hexano. Essa atividade antimicrobiana foi observada especialmente contra bactérias Gram positivas, em comparação com as frações polares. No entanto, como relatado por Silveira et al. (2012) o extrato e as frações desta espécie não apresentaram atividade para bactérias do tipo Gram negativa.

Em relação a atividade antifúngica, Malheiros et al. (2005), demonstraram que os sesquiterpenos drimanos isolados a partir do extrato de clorofórmico da espécie *D. brasiliensis* apresentaram atividade antifúngica seletivamente ativos contra *E. floccosum* e *T. rubrum*, fungos dermatófitos.

Anese et al. (2015a) também investigaram a atividade fitotóxica do sesquiterpeno drimano, isolado da espécie *D. brasiliensis*, demonstrando seu efeito inibitório sobre o desenvolvimento inicial da parte aérea e do alongamento das raízes (ANESE et al., 2015a). Tais resultados ressaltam a relevância da espécie *D. brasiliensis* como fonte de compostos bioativos com potencial ação herbicida, abrindo perspectivas para seu uso na agricultura sustentável como alternativa aos herbicidas químicos convencionais.

Outra atividade relevante da espécie *D. brasiliensis* é a antiviral. De acordo com Parreira et al. (2017), o extrato das folhas apresentou atividade antiviral significativa contra herpes vírus animais, indicando seu potencial para uso medicinal.

Por fim, Merotto et al. (2017) observaram que o extrato da casca de *D. brasiliensis* apresentou atividade antilipídica em ratos tratados com extrato e dieta hipercalórica, reduzindo significativamente os triglicerídeos e o colesterol total nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. Além disso, o extrato apresentou fortes propriedades antioxidantes responsáveis pela atividade hipocolesterolêmica da planta. Esses resultados sugerem que a utilização da planta na alimentação pode trazer benefícios à saúde.

3.3.5 Espécie *D. granadensis*

A atividade antimicrobiana da espécie *D. granadensis* foi avaliada e os resultados indicaram que o extrato apresentou ação antibactericida contra bactérias do tipo Gram positivas, com maior eficácia contra *S. aureus* e *S. epidermidis*, conforme mencionado por Salcedo et al. (2019). Porém, deve-se ressaltar que, assim como ocorreu com outras espécies do gênero *Drymis*, bactérias do tipo Gram negativas apresentaram resistência tanto ao óleo essencial quanto ao extrato bruto desta espécie (Gaviria et al., 2011).

É importante destacar que os resultados encontrados para *D. granadensis* são semelhantes aos relatados para outras espécies do gênero *Drymis*, como *D. brasiliensis* e *D. piperita*, conforme mencionado por Sobotka et al. (2020) e Cepeda, Lisangan e Silamba (2015), respectivamente. Essas semelhanças podem ser explicadas pela presença de compostos bioativos semelhantes nessas espécies, que apresentam atividade

antimicrobiana contra bactérias Gram positivas, mas são ineficazes contra bactérias Gram negativas.

3.3.6 Espécie *D. piperita*

A espécie *D. piperita*, por sua vez, apresentou atividade antimicrobiana contra diversas bactérias do tipo Gram positivas, conforme mencionado por Cepeda, Lisangan e Silamba (2015). Além disso, compostos terpênicos isolados das folhas desta espécie demonstraram atividade antidiarreica, como relatado por Pladio e Villasenor (2017). Outro estudo revelou o potencial tônico da espécie em roedores, em uma dose de 10 mg/kg (Pratiwi et al., 2018).

Enquanto isso, a espécie apresentou resultados promissores na busca por novas fontes de agentes antimaláricos, uma vez que as flavonas extraídas de sua casca apresentaram o melhor IC₅₀ (0,001µM) contra as cepas de *P. falciparum*, de acordo com Herlina et al. (2019). Isso sugere que a espécie pode ser uma fonte para o desenvolvimento de novas moléculas antimaláricas.

3.3.7 Espécie *D. winteri*

D. winteri é a espécie mais estudada do gênero e tem apresentado atividade antiinflamatória e antinoceptiva, conforme demonstrado em estudo realizados com extrato bruto e os isolados drimenol, isodrimeninol e poligodial (MALHEIROS et al., 2001; BURGOS et al., 2020a). O mecanismo de ação deste efeito está relacionado com a diminuição da atividade das citocinas pró-inflamatórias e com a diminuição da atividade do fator de transcrição NF-κB, que regula a expressão das citocinas pró-inflamatórias (YANG et al., 2020; BURGOS et al. 2020a).

Ademais, em outro estudo complementar, o extrato de *D. winteri* mostrou-se eficaz em aumentar a expressão gênica da citocina antiinflamatória IL-10, produzidas pela célula Th1, responsável pela resposta imune mediada por células (BURGOS et al., 2020b). Além disso, o estudo com o extrato das cascas da espécie *D. winteri* demonstrou ter propriedade anti-hiperalgica quando administrada por ambas as vias oral (na dose de 10-60 mg / kg) e intraperitoneal (na dose de 100-600 mg/ kg) (MENDES et al., 1998).

Estudos subsequentes demonstraram que a atividade antinoceptiva, observada na administração intraperitoneal, independe de interações em vias opioides e que o mecanismo de ação do extrato desta planta medicinal envolve os receptores

metabotrópicos de glutamato (mGluR), que regulam a concentração de glutamato na fenda sináptica e controla a hiperexcitação das células neuronais (MARTINI, 2006; SCHEIDT et al., 2002). Portanto, estudos futuros com doenças neurodegenerativas como esclerose e doença de Huntington, poderiam ser conduzidas com estas espécies medicinais, visto que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC), e está envolvido em diversas funções cerebrais como memória, formação de redes neuronais e processos de desenvolvimento e envelhecimento cerebral.

D. winteri como alternativa contra a doença de Chagas, causada pelo protozoário *T. cruzi*, com base em um estudo de Muñoz et al., (2013) que demonstrou a atividade dos isolados drimenol (IC₅₀ 51,2 µg/mL) e isodrimenina (IC₅₀ 27,9 µg/mL) e do extrato bruto (IC₅₀ 25,1 µg/mL) contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*. No entanto, embora o estudo corrobore com os estudos realizados com *D. brasiliensis* segundo Corrêa et al. (2011), este gênero está longe de ser considerado potencial fármaco contra *T. cruzi*. Mas, um estudo mais recente realizado por Bombaça et al. (2018) identificou que o extrato bruto e o isolado apresentam potencial para servir de modelo estrutural de fármaco antichagas.

Além disso, outros estudos foram realizados, ampliando o espectro de atividade de *D. winteri*, destacando sua atividade inseticida. Zapata et al. (2010) relatam que o extrato hexânico das cascas de *D. winteri* em contato com pulgões tipo *Nasonovia spp.* foi capaz de afetar os comportamentos de fixação, sondagem e alimentação dos insetos. Zapata et al. (2010) também identificaram que o extrato hexânico das cascas teve o mesmo efeito anti-alimentar contra larvas das lagartas *S. littoralis*, sendo que o composto isolado das cascas, o poligodial, foi o inibidor mais potente.

Além disso, o óleo essencial de *D. winteri* mostrou-se eficaz contra besouros do tipo *Aegorhinus spp.* produzindo 100% de mortalidade quando aplicado em uma concentração de 40% (REBOLLEDO et al., 2012). No entanto, Zapata e Smagghe (2010) destacam que o óleo essencial também apresentou efeito repelente em besouros vermelhos, mas demonstrou ser tóxico quando aplicado por fumação ou topicamente.

Por fim, sesquiterpenos drimanos de *D. winteri* apresentaram atividade antialimentar contra as lagartas *S. littoralis*, conforme relatado por Zapata, Medina e Budia (2004). Além disso, o óleo essencial de *D. winteri* foi eficaz contra a mosca *M. doméstica*, a lagarta *S. littoralis* e o mosquito *C. quinquefasciatus*, de acordo com o estudo de Giordani et al. (2022).

No estudo de Tampe et al. (2020), o óleo essencial produziu em 24 h os valores de $CL_{50(90)}$ de 60,1 (163,0) $\mu\text{L.L}^{-1}$ contra a espécie de besouro *Aegorhinus spp.* Em contraste, a infusão de botões florais não possui atividade inseticida quando utilizada contra os adultos do besouro *Aegorhinus superciliosus*, conforme indicado por (Quintana et al. (2011).

No entanto, Paz et al. (2018) demonstraram que o extrato de *D. winteri* na concentração de 2,5 % p/p aplicado nas dietas durante seis dias foi eficaz contra o caruncho do trigo *S. granarius*, causando a mortalidade de 87,5% dos insetos. O extrato mostrou-se uma boa alternativa para o desenvolvimento de produto pós-colheita, com atividade repelente e antialimentar, para a armazenagem de grãos.

O estudo de Montenegro et al. (2013) apresentou resultados promissores para o desenvolvimento de defensivos agrícolas à base dos sesquiterpênicos isolados de *D. winteri*, que exibiram atividade larvicida contra moscas *Drosophila*. Por outro lado, Verdeguer et al., 2011, não observaram atividade herbicida contra as plantas daninhas *A. hybridus* e *P. Oleracea*.

O extrato de *D. winteri* apresentou atividade fungicida para diferentes espécies de fungos patógenos. O extrato hexânico apresentou atividade na dose de 250 mg.kg^{-1} contra o fitopatógeno *G. graminis*, no entanto, em doses maiores produziu um efeito fitotóxico (MONSÁLVEZ et al. 2010). Outro estudo, demonstro que o extrato hexânico da casca apresentou atividade antifúngica na concentração de 198 mg.L^{-1} contra o fitopatógeno *G. graminis* (ZAPATA et al., 2011).

Além disso, Paz et al. (2020) relataram que os sesquiterpenos drimanos apresentaram atividade antifúngica contra o fitopatógeno *Gaeumannomyces spp.*, sendo que o poligodial e isodrimenol apresentaram CL_{50} 7 e 10 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ e níveis altos de peroxidação lipídica do fungo patógeno. Outro estudo demonstrou atividade fungicida dos compostos drimanal e derivados sintéticos contra o fitopatógeno *B. cinerea* (ROBLES-KELLY et al., 2017).

O composto isolado poligodial apresentou atividade antifúngica contra seis cepas de *Candida spp* em concentrações entre 3,75 a 15,0 $\mu\text{g/mL}$, como destacado em um estudo recente de Marin et al. (2022).

Além disso, outro estudo conduzido pelos mesmos autores, utilizou o esqueleto do isolado isodrimeninol para a hemi síntese de quatro derivados sesquiterpeno contra cepas de *Candida spp* e foi possível observar a ligação ao sítio catalítico da 14-alfa

demetilase e o bloqueio do lanosterol (LAN), agindo com o mesmo modo de ação dos antifúngicos azólicos (MARIN et al 2020). Outro mecanismo de ação também foi sugerido para o extrato de *D. winteri* e o composto poligodial agiu na modulação positiva da expressão dos genes relacionados ao sistema imunológico interleucina 1 β (IL-1 β) e interferon α (IFN α) quando testado contra o fungo *S. parasitica* um patógeno de peixes (PERREIRA-TORRES et al., 2016).

3.4 Toxicidade

Os extratos e óleos essenciais obtidos das cascas de diferentes espécies de *Drimys* têm demonstrado potencial citotóxico em células tumorais. Gomes et al. (2013) relataram que o óleo essencial de *D. brasiliensis* e *D. angustifolia* apresentou atividade citotóxica contra células de carcinoma e glioblastoma. Além disso, extratos da casca do caule de *D. brasiliensis* e *D. winteri*, assim como compostos drimaniais isolados, foram capazes de diminuir a viabilidade celular de células tumorais de diferentes tipos (Fratoni et al., 2016; Russo et al., 2019). Adicionalmente, Gastaldi et al. (2018) observaram atividade antiproliferativa da espécie *D. andina* em linhagens de células tumorais, atribuindo este efeito aos compostos fenólicos e flavonoides encontrados na espécie. Efeito observado no extrato das cascas de *D. winteri* que demonstrou inibição da cascata de caspases, processo celular envolvido com apoptose, além de aumentar a concentração de espécies reativas de oxigênio (ROS), mostrando-se potencialmente relevante para o emprego como antineoplásico (Russo et al., 2019).

Os estudos *in vivo* realizados com o extrato de folhas de *D. angustifolia* demonstraram que a administração oral em animais não causou sinais de toxicidade ou morte na dose de até 3500 mg/kg, como descrito por Witaicenis et al. (2007). No entanto, GOMES et al. (2013) observaram que o óleo essencial das espécies *D. brasiliensis* e *D. angustifolia*, quando administrado oralmente, não causou mortalidade na dose de 1000 mg/kg, mas causou sinais de toxicidade, como redução da atividade motora, salivação, tremores e aumento da frequência respiratória. A análise desses resultados indica que a utilização das cascas e folhas de *Drimys* é segura quando administrada por via oral, mas o óleo essencial extraído dessas partes demonstrou elevada toxicidade, o que não recomenda a ingestão ou o uso interno desse óleo essencial.

A administração intraperitoneal do óleo essencial da espécie *D. brasiliensis* demonstrou ser tóxica em doses superiores a 5000 mg/kg, não sendo recomendado o uso por essa via, como descrito por Lago et al. (2010).

A análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos do sangue de roedores submetidos à dose única de 2000 mg/kg do extrato hidroalcolico de *D. brasiliensis* não apresentou alterações em relação ao grupo controle, como demonstrado por GOMES et al. (2013). Além disso, Fratoni et al. (2018) realizaram o Ensaio de Micronúcleo (OECD 487) e observaram que o extrato das cascas de *D. brasiliensis* não possui efeito teratogênico, não causando danos ao material genético das células de roedores e não possui atividade hemolítica.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa destacam o valor medicinal das espécies de *Drimys*, evidenciado por sua eficácia no tratamento de úlceras estomacais e por suas atividades anti-inflamatórias e analgésicas. Um fator importante é que as espécies não apresentam toxicidade quando consumida moderadamente, na forma de infusão ou decocção. Nesse sentido, recomenda-se a utilização das folhas e cascas de *D. brasiliensis* e *D. winteri* para o tratamento de inflamações e analgesias, enquanto que as folhas e cascas da espécie *D. angustifolia* são indicadas para o tratamento de dores estomacais e indigestões.

Apesar das descobertas promissoras, é importante salientar que ainda há limitações nesta pesquisa. Até o momento, não existem informações disponíveis sobre a toxicidade crônica das espécies, o que torna necessária a realização de estudos mais aprofundados acerca deste tema, a fim de garantir a segurança do consumo a longo prazo.

Portanto, os resultados desta pesquisa fornecem evidências promissoras sobre o potencial terapêutico das espécies de *Drimys*. No entanto, é fundamental prosseguir com investigações adicionais para melhor compreender a toxicidade crônica e estabelecer diretrizes seguras para o uso dessas plantas medicinais. Esses estudos futuros contribuirão para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar possíveis riscos associados ao uso das espécies de *Drimys*.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido durante este projeto de pesquisa, o que possibilitou a realização deste estudo. Seu compromisso em fomentar a ciência e a formação de pesquisadores é fundamental para o avanço do conhecimento no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ANESE, S. et al. Seasonal variation in phytotoxicity of *Drimys brasiliensis* Miers. **Idesia (Arica)**, v. 32, n. 3, p. 109-116, 2014.
- ANESE, S. et al. Bioherbicidal activity of drimane sesquiterpenes from *Drimys brasiliensis* Miers roots. **Industrial Crops and Products**, v. 74, p. 28-35, 2015a.
- ANESE, S. et al. Phytotoxic potential of *Drimys brasiliensis* Miers for use in weed control. **Acta Scientiarum. Agronomy**, v. 37, n. 4, p. 505, 2015b.
- ANESE, S. et al. Insecticidal action of *Drimys brasiliensis* Miers on black citrus aphid. **Revista Ciência Agronômica**, v. 49, n. 3, 2018.
- ANVISA. **Formulários de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 463, de 27 de janeiro de 2021. v. 2, p. 125, 2021.
- ARIAS, H. R., et al. Drimane Sesquiterpenoids Noncompetitively Inhibit Human $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors with Higher Potency Compared to Human $\alpha 3\beta 4$ and $\alpha 7$ Subtypes. **Journal of Natural Products**, v. 27; n. 81, p. 811-817, 2018.
- AUSTRALIA, A. Flora of Australia Winteraceae. Disponível em: <<https://profiles.ala.org.au/opus/foa/profile/Winteraceae>>. Acesso em: 4 fev. 2021.
- BARRERO, A. F., et al. Chemical composition of the essential oil from *Drimys winteri* forst. Wood. **Journal of Essential Oil Research**, v. 12, n. 6, p. 685–688, 2000.
- BARROSA, K. H., et al. Polygodial, a sesquiterpene isolated from *Drimys brasiliensis* (Winteraceae), triggers glucocorticoid-like effects on pancreatic beta-cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 258, p. 245-256, 2016.
- BERRY, Paul E. “Canellales”. **Encyclopedia Britannica**. Disponível em: <<https://www.britannica.com/plant/Canellales#ref1242708>>. Acesso em: 6 fev. 2021.
- BOMBAÇA, A. C. S, et al. Trypanocidal activity of natural sesquiterpenoids involves mitochondrial dysfunction, ROS production and autophagic phenotype in *Trypanosoma cruzi*. **Molecules**, v. 28, n. 23, p. 2800, 2018.
- BRIDI, R.; et al. Antioxidant effect of extracts from native chilean plants on the lipoperoxidation and protein oxidation of bovine muscle. **Molecules**, v. 24, p. 3264, 2019.
- BURGOS, V. et al. Drimenol, isodrimeninol and polygodial isolated from *Drimys winteri* reduce monocyte adhesion to stimulated human endothelial cells. **Food and Chemical Toxicology**, 146, 2020a.
- BURGOS, V. et al. *Drimys winteri* and isodrimeninol decreased foam cell formation in THP-1 derived macrophages. **Food and Chemical Toxicology**, v. 146, 2020b.
- BÜLOW, N.; KÖNIG, W. The role of germacrene D as a precursor in sesquiterpene biosynthesis: investigations of acid catalyzed, photochemically and thermally induced rearrangements. **Phytochemistry**, v. 55, n. 2, p. 141-168, 2000.

CABRAL, A.; MELLO-SILVA, R. (in memoriam) Winteraceae in flora e funga do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB15324>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

CECHINEL FILHO, V. et al. Isolation and identification of active compounds from *Drimys winteri* barks. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62, n. 3, p. 223–227, 1998.

CDBP. Plantas de uso medicinal en chile indígena y tradicional. **Centro de Documentación de Bienes Patrimoniales**. Disponível em: <<https://www.cdbp.gob.cl/galeria/plantas-de-uso-medicinal-en-chile-indigena-y-tradicional>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

CEPEDA, G.; LISANGAN, M.; SILAMBA, I. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit kayu akway (*Drimys piperita* hook f.) terhadap bakteri patogen (Antibacterial Activities of Akway (*Drimys piperita* Hook f.) Bark Extracts on Pathogenic Bacteria). **Journal Agritech**, v. 35, n. 02, p. 170, 2015.

CEPEDA, G.; SANTOSO, B.; LISANGAN, M. Kandungan fenol, flavonoid dan terpenoid ekstrak metanol daun akway (*Drimys piperita* Hook f.). **Agrotek**, v. 2, n. 1, 2018.

CHASE, M. et al. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2016.

CICCIÓ, J. F. Aceites esenciales de las hojas y de los frutos verdes de *Drimys granadensis* (Winteraceae). **Revista de Biología Tropical**, v. 44, p. 29–33, 1997.

CLAUDINO, V. et al. Drimanes from *Drimys brasiliensis* with leishmanicidal and antimalarial activity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 2, p. 140-144, 2013.

CNCFlora. *Drimys brasiliensis* in Lista Vermelha da flora brasileira versão 2012.2 **Centro Nacional de Conservação da Flora**. Disponível em <[http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Drimys brasiliensis](http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Drimys_brasiliensis)>. Acesso em: 15 set. 2022.

CORRÊA, D. S., et al Anti-leishmanial and anti-tripanosomal potencial of polygodial isolated from stem barks of *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Parasitology Research**, v. 109, n. 1, p. 231-236, 2011.

EL SAYAH, M. et al. Action of the extract of *Drymis winteri* on contraction induced by inflammatory mediators, compound 48/80 and ovalbumin of the guinea-pig trachea in vitro. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 28, n. 5, p. 699-704, 1997.

ENGEVIK, A.; KAJI, I.; GOLDENRING, J. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 2, p. 573-602, 2020.

FEILD, T. et al. Winteraceae Evolution: An Ecophysiological Perspective. **Annals of the Missouri Botanical Garden**. v. 87, n 3, p. 323-334, 2000.

FEILD, T.; BRODRIBB, T.; HOLBROOK, N. Hardly A Relict: Freezing and The Evolution of Vesselless Wood in Winteraceae. **Evolution**, v. 56, n. 3, p. 464-478, 2002.

FERREIRA, B., et al. Sesquiterpene polygodial from *Drimys brasiliensis* (Winteraceae) down-regulates implant-induced inflammation and fibrogenesis in mice. **Journal of Natural Products**, v.8, n.12, p. 3698-3705, 2020.

GBIF. *Drimys andina* (Reiche) R.A.Rodr. & Quezada in GBIF Secretariat (2022). **GBIF Backbone Taxonomy**. Disponível em: < <https://doi.org/10.15468/39omei>>. Acesso em: 05 maio 2023a.

GBIF. *Drimys piperita* Hook.fil. in GBIF Secretariat (2022). **GBIF Backbone Taxonomy**. Disponível em: <https://doi.org/10.15468/39omei> . Acesso em: 05 maio 2023b.

FRATONI, E. et al. Further drimane sesquiterpenes from *Drimys brasiliensis* stem barks with cytotoxic potential. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 389, n. 7, p. 791-797, 2016.

FRATONI, E. et al. Antiproliferative and toxicological properties of drimanes obtained from *Drimys brasiliensis* stem barks. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 1498-1506, 2018.

GASTALDI, B. et al. Nutraceutical properties of herbal infusions from six native plants of Argentine Patagonia. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 73, n. 3, p. 180-188, 2018.

GAVIRIA, M. et al. Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of *Drimys granadensis* L.f. Leaves from Colombia. **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 3, p. 532-539, 2011.

GIORDANI, C. et al. Insecticidal activity of four essential oils extracted from Chilean Patagonian plants as potential organic pesticides. **Plants**, v. 11, n. 15, p. 2012, 2022.

GOMES, M. et al. Biological assessment (antiviral and antioxidant) and acute toxicity of essential oils from *Drimys angustifolia* and *D. brasiliensis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 284-290, 2012.

GOMES, M. et al. Citotoxic activity evaluation of essential oils and nanoemulsions of *Drimys angustifolia* and *D. brasiliensis* on human glioblastoma (U-138 MG) and human bladder carcinoma (T24) cell lines in vitro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 259-267, 2013.

GONÇALVES, G. E. G., et al. Antitrypanosomal activity of epi-polygodial from *Drimys brasiliensis* and its effects in cellular membrane models at the air-water interface. **Bioorganic Chemistry**. v. 84, p. 186-191, 2019.

HERLINA, T., et al. Flavonoids from stem bark of akway (*Drimys beccariana* Gibs) and theirs antimalarial properties. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1280, n. 2, 2019.

JAHANGEER, M. et al. Therapeutic and Biomedical Potentialities of Terpenoids – A Review. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 15, n. 2, p. 471-483, 2021.

JARA-ARANCIO, P. et al. Leaf morphological and genetic divergence in populations of *Drimys* (Winteraceae) in Chile. **Genetics and Molecular Research**, v. 11, n. 1, p. 229-243, 2012.

LAGO, J. H. G. et al. Chemical composition and anti-inflammatory evaluation of essential oils from leaves and stem barks from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 1760-1765, 2010.

LAGO, J. et al. Intraspecific variation in the essential oils from *Drimys brasiliensis* Leaves and Stem Barks. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 2, p. 1934578X1100600, 2011.

LAM, N. et al. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its monoterpene constituents in treating protozoan and helminthic infections. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, p. 110624, 2020.

LEITE, P.; CAMARGOS, L.; CASTILHO, R. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, 2021.

LIMBERGER, R. et al. Comparative analysis of volatiles from *Drimys brasiliensis* Miers and *D. angustifolia* Miers (Winteraceae) from Southern Brazil. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, n. 3, p. 130-137, 2007.

LORENZI, H. **Árvores Brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum, v. 2, 1992.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. de A. **Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas**. Instituto Plantarum, Nova Odessa, 2008.

MALHEIROS, A. et al. A sesquiterpene drimane with antinociceptive activity from *Drimys winteri* bark. **Phytochemistry**, v. 57, n. 1, p. 103-107, 2001.

MALHEIROS, A., et al. Antifungal activity of drimane sesquiterpenes from *Drimys brasiliensis* using bioassay-guided fractionation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 335-9, 2005.

MALEKI, S.; CRESPO, J.; CABANILLAS, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. **Food Chemistry**, v. 299, p. 125124, 2019.

MARIN, V. et al. Oxidation of isodrimeninol with PCC yields drimane derivatives with activity against candida yeast by inhibition of Lanosterol 14-alpha demethylase. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1101, 2020.

MARIN, V., et al. Drimane sesquiterpene aldehydes control candida yeast isolated from candidemia in chilean patients. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 23, n. 19, p. 11753, 2022.

MARTINI, L.H., et al. The sesquiterpenes polygodial and drimaniol in vitro affect glutamatergic transport in rat brain. **Neurochemical Research**, v. 31, p. 431-438, 2006.

MARIOT, A.; MANTOVANI, A.; REIS, M. Bark harvesting systems of *Drimys brasiliensis* Miers in the Brazilian Atlantic Rainforest. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 86, n. 3, p. 1315-1326, 2014.

MECCHI, M.; LAGO, J. Chemical constituents derived from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Natural Product Research**, v. 27, n. 20, p. 1927-1929, 2013.

MEINHART, A. et al. Rutin in herbs and infusions: screening of new sources and consumption estimation. **Food Science and Technology**, v. 40, n. suppl 1, p. 113-120, 2020.

MENDES, G. et al. Anti-hyperalgesic properties of the extract and of the main sesquiterpene polygodial isolated from the barks of *Drymis winteri* (Winteraceae). **Life Sciences**, v. 63, n. 5, p. 369-381, 1998.

MENDES, M.L.; OLIVEIRA, M. de. Práticas Integrativas e complementares Na Odontologia. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n.3, 2022.

MENEGHETTI, C.; REBELO, R.; VITORINO, M. Efeito do óleo essencial das folhas de *Drimys angustifolia* em colônias de *Acromyrmex spp.* em plantio de *Pinus taeda*. **Floresta**, v. 45, n. 4, p. 755, 2015.

MEROTTO, J., et al. Anti-lipid potencial of *Drimys brasiliensis*. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, n. 50, p. S370-S374, 2017.

MONSÁLVEZ, M. et al. Antifungal effects of n-hexane extract and essential oil of *Drimys winteri* bark against Take-All disease. **Industrial Crops and Products**, v. 31, n. 2, p. 239-244, 2010.

MONTENEGRO, I. et al. Comparative study on the larvicidal activity of drimane sesquiterpenes and nordrimane Compounds against *Drosophila melanogaster* til-til. **Molecules**, v. 18, n. 4, p. 4192-4208, 2013.

MUÑOZ, O., et al. Comparison of the essential oils of leaves and stem bark from two different populations of *Drimys winteri* a Chilean herbal medicine. **Natural Products Communication**, v. 6, n. 6, p.879-82, 2011

MUÑOZ, O.M. et al. Medicinal plants of chile: Evaluation of their anti-trypanosoma cruzi activity. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 68, n. 5, p. 198–202, 2013.

MUÑOZ-CONCHA, D. et al. Presence of polygodial and drimenol in *Drimys* populations from Chile. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, n. 7, p. 434-438, 2007.

MUÑOZ-CONCHA, D.; VOGEL, H.; RAZMILI, I. Variación de compuestos químicos en hojas de poblaciones de *Drimys spp.* (Magnoliophyta: Winteraceae) en Chile. **Revista Chilena de Historia Natural**, v. 77, n. 1, 2004.

NEGRI, L. et al. Effect of different drying conditions on volatile compounds of Canelo pepper (*Drimys winteri*). **Journal of Phytology**, p. 56-61, 2020.

ODONNE, G. et al. When local phytotherapies meet biomedicine. Cross-sectional study of knowledge and intercultural practices against malaria in Eastern French Guiana. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 279, p. 114384, 2021.

OMS. **OMS apoia medicina tradicional comprovada cientificamente**. Disponível em: <<https://www.afro.who.int/pt/news/oms-apoia-medicina-tradicional-comprovada-cientificamente>>. Acesso em: 16 jul. 2022a.

OMS. **Reunión Regional Sobre Medicina Tradicional y Plantas Medicinales**. Disponível em: <<https://www3.paho.org/spanish/ad/ths/ev/PM-MedicinaTradicional.pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2022b.

- OSHIRO, M. C. et al. Avaliação da atividade inseticida do extrato bruto das folhas de *Drimys brasiliensis* Miers sobre *Aedes aegypti*. In: Giselle Medeiros da Costa One: (Org.). **Farmácia: os desafios da pesquisa na atualidade 2**. 1ed. João Pessoa. v. 1, p. 205-222, 2021
- PARREIRA, R. M., et al. Phytochemical profile and in vitro evaluation of extracts from leaves of *Drimys brasiliensis* (Winteraceae) against bovine and equine herpesviruses. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 7, p. 122-127, 2017.
- PAZ ROBLES, C. et al. Two drimane lactones, valdiviolide and 11-epivaldiviolide, in the form of a 1:1 cocrystal obtained from *Drimys winteri* extracts. **Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry**, v. 70, n. 12, p. 1112-1115, 2014.
- PAZ, C. et al. Assessment of insecticidal responses of extracts and compounds of *Drimys winteri*, *Lobelia tupa*, *Viola portalesia* and *Vestia foetida* against the granary weevil *Sitophilus granarius*. **Industrial Crops and Products**, v. 122, p. 232-238, 2018.
- PAZ, C. et al. Antifungal Effects of Drimane Sesquiterpenoids Isolated from *Drimys winteri* against *Gaeumannomyces graminis* var. tritici. **Applied and Environmental Microbiology Journal**, v. 86, n. 24, p. e01834-20, 2020
- PAZ, C., ORTIZ, L., DEUIS, J. R., VETTER, I. Polygodial, a drimane sesquiterpenoid dialdehyde purified from *Drimys winteri*, inhibits voltage-gated sodium channels. **Natural Products Research**, v.36, n.24, p. 6318-6323, 2022.
- PAZA C., et al. Drimendiol, a drimane sesquiterpene with quorum sensing inhibition activity. **Natural Products Communication** .v.8, n. 2, p. 147-148, 2013.
- PERREIRA-TORRES, D. et al. *In vitro* modulation of *Drimys winteri* bark extract and the active compound polygodial on *Salmo salar* immune genes after exposure to *Saprolegnia parasitica*. **Immunology**, v. 59, p. 103–108, 2016.
- PEREZ-VIZCAINO, F.; FRAGA, C. Research trends in flavonoids and health. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 646, p. 107-112, 2018.
- PLADIO, L. P.; VILLASENOR, I. Anti-Spasmodic Constituents from *Drimys piperita* Hook F. - Leaves. Philippine **Journal of Science**. v. 133, p. 17- 21, 201
- PRATIWI, R. et al. Tonic effect of the ethanol extract of *Drymis* sp. stem bark from Papua of mice (*Mus musculus*). **Resources Development toward Civil Society Based on Local Wisdom**. 1. ed. [s.l: s.n.]. p. 212-220, 2018.
- QUINTANA, R et al. Effect of an infusion of canelo and bitter lupin on *Aegorhinus superciliosus* adults. **Ciencia e Investigacion Agraria**, v. 38, n 3, p. 397-403, 2011.
- REBOLLEDO, R., et al. The effects of the essential oil and hydrolate of canelo (*Drimys winteri*) on adults of *Aegorhinus superciliosus* in the laboratory. **Ciencia e Investigacion Agraria**, v. 39, n. 3, p. 481-488, 2012.
- RIBEIRO, V. et al. Chemical composition and larvicidal properties of the essential oils from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae) on the cattle tick *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* and the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. **Parasitology Research**, v. 102, n. 3, p. 531-535, 2007.

- ROBLES-KELLY, C. et al. Effect of drimenol and synthetic derivatives on growth and germination of botrytis cinerea: Evaluation of possible mechanism of action. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 141, p. 50–56, 2017.
- ROCHA, L. et al. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e44101018282, 2021.
- RUIZ, E. et al. Flavonoids as chemosystematic markers in chilean species of *Drimys* j.r. forst. Et g. Forst. (Winteraceae). **Boletín de la Sociedad Chilena de Química**, v. 47, n. 3, 2002.
- RUSSO, A. et al. Antigrowth activity and induction of apoptosis in human melanoma cells by *Drimys winteri* forst extract and its active components. **Chemico-Biological Interactions**, v. 305, p. 79-85, 2019.
- SALCEDO, C. D., et al. Evaluación de la capacidad bactericida de extractos vegetales de distinta polaridad de *Drimys granadensis*. **Revista Peruana de Biología**, v. 26, n. 1, p. 135-142, 2019.
- SANTOS, T. et al. Chemical characterization of essential oils from *Drimys angustifolia* miers (Winteraceae) and antibacterial activity of their major compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 1, p. 164-170, 2013.
- SCHEIDT, C. et al. Evidence for the involvement of glutamatergic receptors in the antinociception caused in mice by the sesquiterpene drimaniol. **Neuropharmacology**, v. 43, n. 3, p. 340-347, 2002.
- SIMÕES, C.M.O.; et al. **Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, Ed. Da Universidade/UFRGS. p. 147, 1986.
- SILVEIRA, A. C. O. et al. Antibacterial activity and toxicity of *Drimys brasiliensis*. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, n. 7, p. 935-40, 2012.
- SOBOTTKA, A. et al. Potencial antimicrobiano e caracterização fitoquímica de extratos da casca do caule de *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae). **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 1, p. 66, 2020.
- TAMPE, J. et al. Evaluation of *Drimys winteri* (Canelo) essential oil as insecticide against *Acanthoscelides obtectus* (Coleoptera: Bruchidae) and *Aegorhinus superciliosus* (Coleoptera: Curculionidae). **Insects**, v. 11, n. 6, p. 335, 2020.
- TROPICOS. **Missouri Botanical Garden**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/40035760>>. Acesso em: 15 out. 2021.
- VALAREZO, E. et al. Chemical constituents of the essential oil from ecuadorian endemic species croton ferrugineus and its antimicrobial, antioxidant and α -glucosidase inhibitory activity. **Molecules**, v. 26, n. 15, p. 4608, 2021.
- VERDEGUER, M. et al. Herbicidal activity of *Peumus boldus* and *Drimys winteri* essential oils from Chile. **Molecules**, v. 16, n. 1, p. 403–411, 2011.
- VICHNEWSKI, W.; KULANTHAIVEL, P.; HERZ, W. Drimane derivatives from *Drimys brasiliensis*. **Phytochemistry**, v. 25, n. 6, p. 1476-1478, 1986.

WILLIAMS, C.; HARVEY, W. Leaf flavonoid patterns in the Winteraceae. **Phytochemistry**, v. 21, n. 2, p. 329-337, 1982.

WITAICENIS, A. et al. Pharmacological and toxicological studies of *Drimys angustifolia* Miers. (Winteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 3, p. 541-546, 2007.

Winteraceae in Flora do Brasil 2020 em construção. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15323>>. Acesso em: 15 out. 2021.

ZAPATA, N. et al. Antifeedant and growth inhibitory effects of extracts and drimanes of *Drimys winteri* stem bark against *Spodoptera littoralis* (Lep., Noctuidae). **Industrial Crops and Products**, v. 30, n. 1, p. 119-125, 2009.

ZAPATA, N., et al. The activity of a selected extract of *Drimys winteri* bark and polygodial on settling and probing behavior of the lettuce aphid *Nasonovia ribisnigri*. **Phytoparasitica**, v. 38, n. 2, p. 191-199, 2010.

ZAPATA, N. et al., Crude extracts of *Drimys winteri* bark to inhibit growth of *Gaeumannomyces graminis* var. tritici. **Chilean Journal of Agricultural Research**. v. 71 n. 1, p. 45-51, 2011.

ZAPATA, N., SMAGGHE, G. Repellency and toxicity of essential oil from the leaves and bark of *Laurelia sempervirens* and *Drimys winteri* against *Tribolium castaneum*. **Industrial Crops and Products**, v. 32, n. 3, p. 405-410, 2010.

ZAPATA, N., MEDINA, P., BUDIA, F. Antifeedant activity of *Cestrum parqui* and *Drimys winteri* on *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). **Communications in agricultural and applied biological sciences**, v. 69, n. 3, p. 245-248, 2004.

ZAPATA, N., LOGNAY, G., SMAGGHE, G. Bioactivity of essential oil from leaves and bark of *Laurelia sempervirens* and *Drimys winteri* against *Acyrtosiphon pisum*. **Pest Management Science**, v. 66, n. 12, p. 1324-1331, 2010.

ZEM, L. et al. *Drimys brasiliensis* essential oil as a source of drimenol. **Holos**, v. 2, p. 68, 2016.

YANG, W. et al. Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 3, 2020.