

## **Estudos Tradicionais, Fitoquímicos e Biológicos de *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson: Estado da arte**

**Traditional, Phytochemical and Biological Studies of *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson: State of art**

**Estudios Tradicionales, Fitoquímicos y Biológicos de *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson: Estado del arte**

Recebido: 29/03/2022 | Revisado: 07/04/2022 | Aceito: 15/04/2022 | Publicado: 20/04/2022

**Cleiane Santana Pinheiro de Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-7768>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [cleiane.moraes@ics.ufpa.br](mailto:cleiane.moraes@ics.ufpa.br)

**Thiago Portal da Paixão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7751-1592>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [thiago.paixao@ics.ufpa.br](mailto:thiago.paixao@ics.ufpa.br)

**Lucas Villar Pedrosa da Silva Pantoja**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2717-5500>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [lucas-villar@outlook.com](mailto:lucas-villar@outlook.com)

**Daniele Hidemi Okabe**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6661-5014>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [danieleokabe@hotmail.com](mailto:danieleokabe@hotmail.com)

**Surianne Samantha Amorim Trindade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6711>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [suriannetrind@gmail.com](mailto:suriannetrind@gmail.com)

**Janaína Gell de Pontes Vieira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2055-859X>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [janainagellvieira@gmail.com](mailto:janainagellvieira@gmail.com)

**Ana Cristina Baetas Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8121-2221>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [crisbaetas@ufpa.br](mailto:crisbaetas@ufpa.br)

**Marcieni Ataíde de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-695X>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [marcieni@ufpa.br](mailto:marcieni@ufpa.br)

### **Resumo**

*Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson é uma espécie vegetal nativa da região Amazônica, pertencente à família Asteraceae, conhecida popularmente como Japana, que pode ser encontrada em todo Brasil e em outros países da América Latina, Caribe e países Asiáticos. Na Medicina popular diversas são as alegações de uso medicinais de *A. triplinervis* e que tem despertado o interesse de muitos grupos de pesquisas no mundo todo e que buscam elucidar sobre a sua constituição química e de avaliar as suas atividades frente a sistemas biológicos, *in vitro* e *in vivo*. Portanto, o objetivo deste trabalho é a realização de um levantamento de todos os estudos já publicados de *A. triplinervis* com relação ao seu uso tradicional, constituintes químicos e atividade biológica, no intuito de realizar uma contribuição com a comunidade científica, para que exista o interesse em realizar aprofundamentos dos conhecimentos sobre esta planta medicinal. Foi realizado um levantamento bibliográfico, onde foram feitas buscas em bases de dados a partir da planta medicinal *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson e suas sinônimas científicas publicadas pelo site <http://www.worldfloraonline.org>, onde as bases de dados utilizadas na pesquisa foram: A SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO e PUBMED. A partir dessa revisão, podemos observar sobre os compostos químicos identificado na espécie, bem como as potenciais atividades biológicas relacionados ao uso da Japana, estando evidenciadas nos trabalhos publicados as seguintes atividades: Anti-microbiana, anti-viral,

antinociceptiva e anti-inflamatória como resultados promissores para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

**Palavras-chave:** *Ayapana triplinervis*; Estudos biológicos; Fitoquímica; Japana; Uso tradicional.

### Abstract

*Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson is a plant species native to the Amazon region, belonging to the Asteraceae family, popularly known as Japana, which can be found throughout Brazil and in other Latin American, Caribbean and Asian countries. In folk medicine, there are several claims of medicinal use, this therapeutic potential of *A. triplinervis* has aroused the interest of many research groups around the world, which seek to elucidate its chemical constitution and evaluate its activities against biological systems, in vitro and in vivo. Therefore, the objective of this work is to carry out a survey of all the studies already published of *A. triplinervis* in relation to its traditional use, chemical constituents and biological activity, in order to contribute to the scientific community that is interested in deepening its knowledge about this species. medicinal plant. A bibliographic survey was carried out, where searches were made in databases from the medicinal plant *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson and their scientific synonyms published on the website <http://www.worldfloraonline.org>, the databases used in the research were SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO and PUBMED. From this review we can observe chemical compounds identified in the species, as well as potential biological activities related to the use of Japana, being evidenced in the published works the activities: antimicrobial, antiviral, antinociceptive and anti-inflammatory with promising results for the research and development of new drugs.

**Keywords:** *Ayapana triplinervis*; Biological studies; Phytochemistry; Japana; Traditional use.

### Resumen

*Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson es una especie vegetal originaria de la región amazónica, perteneciente a la familia Asteraceae, conocida popularmente como Japana, que se puede encontrar en todo Brasil y otros países de América Latina, el Caribe y Asia. En la medicina popular existen varias afirmaciones de uso medicinal, este potencial terapéutico de *A. triplinervis* ha despertado el interés de muchos grupos de investigación alrededor del mundo, que buscan dilucidar su constitución química y evaluar sus actividades frente a sistemas biológicos, in vitro e in vivo. Por ello, el objetivo de este trabajo es realizar un levantamiento de todos estudios ya publicados de *A. triplinervis* en relación a su uso tradicional, constituyentes químicos y actividad biológica, con el fin de contribuir a la comunidad científica que se interesa en profundizar en su conocimiento sobre esta especie planta medicinal. Se realizó un levantamiento bibliográfico, donde se realizaron búsquedas en bases de datos de la planta medicinal *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson y sus sinónimos científicos publicados en el sitio web <http://www.worldfloraonline.org>, con código de identificación “wfo-0000085174”, las bases de datos utilizadas en la investigación fueron SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO y PUBMED (Cruz et al., 2020). A partir de esta revisión podemos observar compuestos químicos identificados en la especie, así como potenciales actividades biológicas relacionadas con el uso de Japana, evidenciándose en los trabajos publicados las actividades: antimicrobiana, antiviral, antinociceptiva y antiinflamatoria con resultados promisorios para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

**Palabras clave:** *Ayapana triplinervis*; Estudios biológicos; Fitoquímica; Japana; Uso tradicional.

## 1. Introdução

No Brasil *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson é conhecida popularmente como Japana, Aiapana, Iapana, Erva-de-cobra, Japana Branca, Japana Roxa, Erva-santa, Pimenta malagueta (Di C, 2002; Taylor, 2006). É uma espécie vegetal nativa da América do Sul, usada em diferentes regiões e países, utilizada principalmente dentro da Medicina tradicional, além de ser cultivada como uma erva ornamental e até mesmo consumida como alimento (Maity et al., 2015). Essa espécie, pode ser encontrada em continentes, existindo a prevalência em regiões tropicais e onde costuma se adaptar muito bem, podendo ser cultivada ou obtida diretamente da natureza. Destaca-se a sua distribuição por toda a América Latina e Caribe, nos seguintes países: Porto Rico, Trinidad e Tobago, Peru, Equador, Guiana Francesa e Guiana Inglesa, Suriname, Brasil e Argentina. Na Ásia é encontrada nos seguintes países: Índia, Vietnã, Bangladesh, Indonésia e China. É encontrada também nas Ilhas Maurício e da Reunião, localizadas no oceano Índico ao leste de Madagascar (Paixão, 2016).

*Ayapana triplinervis* é uma erva pertencente à família Asteraceae, possuindo como sinónimas científicas *Eupatorium triplinerve* Vahl e *Eupatorium ayapana* Veuten (ou Vent.). A espécie é uma erva de 20 a 30 cm, bastante delicada, perene, com

caule ereto semi-lenhoso na base, ferrugíneo e glabro. As folhas são aromáticas, simples, opostas, longas, lisas, lanceoladas, acuminadas, triplinervadas com 5 a 10 centímetros; As hastes possuem coloração marrom-avermelhada; inflorescência em forma de capítulos brancos com 6 a 12 mm de diâmetro e 20 a 30 flores reunidas em capítulos dispostos terminalmente; Fruto do tipo aquênio, alongado, anguloso, estriado e diminuto com papilho do mesmo tamanho (Di C, 2002; Taylor, 2006; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009).

O potencial medicinal de *A. triplinervis* tem despertado o interesse de muitos grupos de pesquisas no mundo todo, que buscam elucidar sobre a sua constituição química e realizar uma avaliação das suas atividades frente a sistemas Biológicos, *in vitro* e *in vivo*. Portanto, o objetivo deste trabalho é a realização de um levantamento de todos os estudos já publicados de *A. triplinervis* com relação ao seu uso tradicional, os seus constituintes químicos e das suas atividades Biológicas, no intuito de contribuir com a comunidade científica e que esta desperte o interesse, em realizar um aprofundamento sobre os conhecimentos desta planta medicinal.

## 2. Metodologia

Foi realizado um levantamento bibliográfico, onde foram feitas buscas em bases de dados, a partir da planta medicinal *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson e das suas sinónímias científicas publicadas pelo site <http://www.worldfloraonline.org>, com o código “wfo-0000085174” de identificação. Foram listadas 6 sinónímias (Tabela 1), onde estes foram os termos pesquisados nas bases de dados.

**Tabela 1.** Sinónímias científicas aceitas para *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson.

<i>Ayapana triplinervis</i> (Vahl) R.M. King & H. Robinson	SINÓNÍMIAS
	<i>Ayapana officinalis</i> Spach
	<i>Eupatorium ayapana</i> Vent.
	<i>Eupatorium luzoniense</i> Llanos
	<i>Eupatorium triplinerve</i> Blume
	<i>Eupatorium triplinerve</i> Vahl

Fonte: <http://www.worldfloraonline.org>.

As bases de dados utilizadas na pesquisa foram as seguintes: SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO e PUBMED (Cruz et al., 2020). Após a pesquisa, puderam ser encontrados 51 artigos e sendo 14 na plataforma SCOPUS, 19 na plataforma WEB OF SCIENCE, 10 na plataforma PUBMED e 7 na plataforma SCIELO.

Ressalta-se que nas pesquisas nas bases de dados, não houve limitação de anos e como critério de inclusão, adotou-se que o artigo deveria abordar, pelo menos, um dos tópicos base do trabalho, a saber: Estudos tradicionais, Fitoquímicos e Biológicos da *Ayapana triplinervis*. Nesse sentido, foram removidos 7 artigos que continham a planta citada apenas nas citações e referências. Depois da avaliação inicial, todos os artigos foram revisados na íntegra e os 44 artigos restantes permaneceram para a escrita do artigo.

## 3. Resultados e Discussão

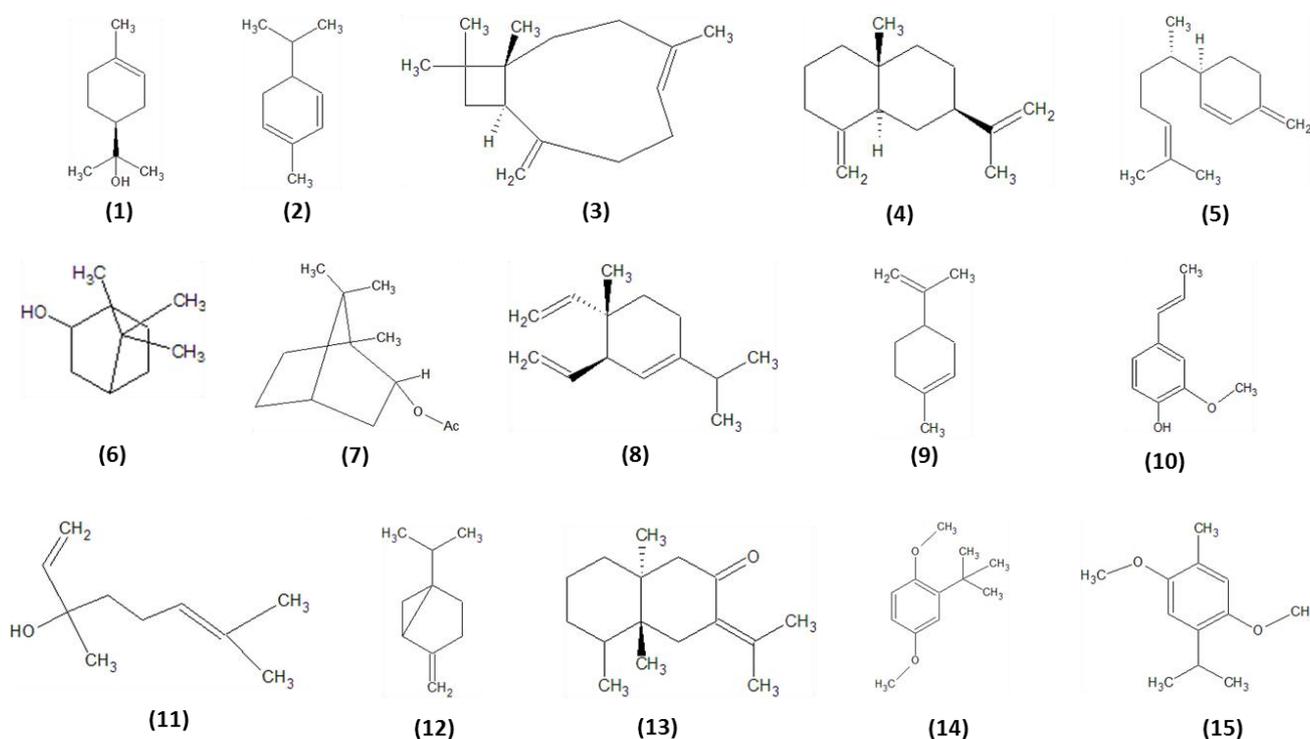
### 3.1 Estudos tradicionais

*A. triplinervis* é amplamente utilizada e sua finalidade varia conforme as regiões (Tabela 2). As formas de preparo da espécie são diversas, tais como: Infusões, decocções, sumo, suco, extrato, emplasto e na forma de pó das partes aéreas,

folhas secas ou em frescas ou da planta inteira. No entanto, prevalece o uso interno de infusões e decocções. Também podendo ser utilizada, para a extração de óleo essencial e visando a indústria Farmacêutica, Perfumaria e de Cosméticos (Mala et al., 1999).

Na Medicina popular diversas são as alegações de uso medicinal, destacando-se as seguintes: O tratamento de tumores (Agapito e Sung et al. 2003; Beckstrong- Sternberg, 1994), de dores (Di Stasi, 2000), de inflamações (Agapito e Sung et al. 2003), de febre (Santos et al. 2012) e para cicatrização de feridas (Nunkoo & Mahomoodally, 2012). Um estudo recente demonstrou que o tratamento com o extrato bruto de folhas de *A. triplinervis* (via intraperitoneal), foi eficaz contra a proliferação de células tumorais em Camundongos e estes submetidos à indução ao Tumor Ascítico de Ehrlich (Maity et al. 2015).

**Figura 1.** Principais compostos identificados no óleo essencial de *Ayapana triplinervis*.



(1)  $\alpha$ -felandreno, (2)  $\alpha$ -terpineol, (3)  $\beta$ -cariofileno, (4)  $\beta$ -selinene, (5)  $\beta$ -sesquifelandreno, (6) borneol, (7) acetato de bornil, (8)  $\delta$ -elemene, (9) limoneno, (10) isougenol, (11) linalol, (12) sabineno, (13) selina-4(15),7(11)-dien-8-one, (14) 2-terc-butil-1,4-dimetoxibenzeno, (15) éter dimetil timohidroquinona. Fonte: Autores.

**Tabela 2.** Uso tradicional da espécie *Ayapana triplinervis* em diferentes regiões do mundo.

País	Alegação de uso	Referências
<b>Argentina</b>	Promover a menstruação; tratamento de tumores	(Manfred, 1977; Beckstrong Sternberg, 1994)
<b>Brasil</b>	Adstringente; aftas; angina; cicatrização; cólera; depurativo; diarreia; digestivo; disenteria; dor de cabeça; emoliente; escorbuto; estimulante; expectorante; febre; gengivite; gripe; hemorróida; dor urinária; inflamação na garganta; insônia; malária; náuseas; picadas de cobra; problemas oftálmicos; problemas no ouvido; resfriados; sudorífico; tétano; tônico; tosse; tuberculose; irritações bucais; úlcera gástrica; verminose; vômito	(Agapito e Sung et al. 2003; Balbach, 1995; Le Coint, 1947; Moreira, 1996; Le Coint, 1947; Di Stasi, 1989; Pio Correa, 1984; Le Coint 1947; Ricardo et al. 2017; Moreira, 1996; Di Stasi e Hiruma-Lima, 2000; Vieira, 1992; Vásquez et al. 2014; Defilipps et al. 2006; Mors et al. 2000; Di stasi e Hiruma-Lima, 2002; Van de Berg et al. 1984; Pio Correa, 1984; Jardim, 2009; Elisabethsky et al. 1990; Joinville et al. 2008; Palheta, 2017)
<b>Bangladesh</b>	Febre	(Uddin et al. 2013; Jamila e Rahman, 2016)
<b>Estados Unidos</b>	Cólera; indigestão; complicações respiratórias	(Taylor, 2006)
<b>Guianas</b>	Digestivo; dor de cabeça; febre; gripe; hipertensão arterial, náuseas; resfriado; sudorífico; irritações bucais; vômito	(Tareau et al. 2017; Defillips et al. 2004; Le Coint 1947; Agapito e Sung et al. 2003)
<b>Ilha da Reunião</b>	Malária	(Joinville et al. 2008)
<b>Ilhas Maurício</b>	Cicatrização; colite; diarreia; digestivo; dor estomacal; dor de cabeça; inflamação; resfriado; verminose; vômito	(Samoisy e Mahomoodally, 2015; Nunkoo e Mahomoodally, 2012; Mahomoodally e Sreekeeson, 2014; Samoisy e Mahomoodally, 2016; Sreekeeson e Mahomoodally; 2014).
<b>Índia</b>	Acne; anemia; antisséptico; cicatrização; constipação intestinal; digestivo; dor nas articulações; estimulante; estimulante cardíaco; hemorragia; hemostática; hipertensão arterial; sudorífico; tônico	(Gosh, 2008; Das Bondya, 2015; Deepthy et al. 2014; Sharma e Chetri, 2017; Bose e Roy, 1936; Singh, 2012; Pattanayak et al. 2016; Singh, 2012; Agapito e Sung et al. 2003)
<b>Filipinas</b>	Febre; sudorífico; tônico	(Taylor, 2006)
<b>Paquistão</b>	Adstringente; digestivo; dor de cabeça; escorbuto; febre; gripe; problemas nos ouvidos; tosse; úlceras	(Ahmad et al. 2014)
<b>Peru</b>	Adstringente; cicatrização; cólica; depurativo; diarreia; dor estomacal; edema estimulante hemorragia; dor urinária; picada de cobra; sudorífico; tétano; tumor	(Mors et al. 2000; Agapito e Sung et al. 2003; Balbach, 1995; Brack Egg, 1999; Arévalo, 1994; Defilipps et al. 2006; Bose e Roy, 1936; Pastor et al. 1996)
<b>Trindade e Tobago</b>	Promover a menstruação; Verminose; gripe; constipação; pneumonia; febre amarela.	(Lans, 2007a; Lans 2007b; Taylor, 2006)

Fonte: Autores.

### 3.2 Estudos fitoquímicos

Os estudos acerca da composição química de *Ayapana Triplinervis*, podem ser divididos em estudos de caracterização qualitativa e de elucidação estrutural. Em relação à elucidação estrutural, grande parte dos constituintes determinados, pertencem à classe das cumarinas e de compostos orgânicos obtidos a partir do óleo essencial.

A caracterização do óleo essencial de *Ayapana Triplinervis*, em todos os estudos levantados, foram realizados por Cromatografia gasosa acoplada à espectrofotometria de massa (CG/EM). Diversos compostos foram obtidos nestes estudos, o que mostra a multiplicidade de metabólitos secundários presentes na espécie vegetal (Garg & Nigam, 1970; Garg & Nakhare, 1993; Mala et al., 1999; Gupta et al., 2004; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Sugumar et al., 2015).

Gupta et al. (2004), realizaram a extração do óleo essencial das folhas de *A. triplinervis* coletadas na cidade de Lucknow na Índia. Os compostos com maiores rendimentos foram os seguintes: Selina-4(15), 7(11)-dien-8-one (36,6%);  $\beta$ -cariofileno (14,7%);  $\delta$ -elemene (5,9%);  $\beta$ -sesquifelandreno (4,7%). No Brasil, o estudo conduzido por Maia et al. (1999), avaliou o óleo essencial obtido de folhas de caule, coletados na região do Lago no estado do Amapá, sendo os seguintes constituintes obtidos a partir da coleta: Éter Dimetil timohidroquinona (69,7%);  $\beta$ -cariofileno (19,7%) (Figura 1).

Gauvin-Bialecki e Marodon (2009), realizaram um estudo com o óleo essencial obtido das folhas de *A. triplinervis* coletadas em diferentes estágios de desenvolvimento em três regiões distintas na Ilha da Reunião (*Réunion*), território Francês localizado ao leste de Madagascar. Neste estudo, um total de 47 compostos foram identificados em três amostras de óleo essencial. Nestas amostras, o derivado aromático Éter Dimetil timohidroquinona foi o composto predominante, totalizando 89,9–92,8%, seguido pelo hidrocarboneto sesquiterpênico  $\beta$ -selineno com 2,1–3,4% (Tabela 3). Este estudo relacionou a influência do local de coleta na expressão dos constituintes obtidos no óleo essencial. A variação observada, foi principalmente

entre os componentes identificados em menor quantidade, pois entre constituintes majoritários, a quantificação foi semelhante nas três amostras. Este fato também permitiu considerar, de que não houve influência do estágio de desenvolvimento da planta na expressão dos constituintes do óleo essencial de *A. triplinervis*. Desta forma, os autores concluíram que a real composição do óleo essencial, depende da localização geográfica somada às condições climáticas de cada região coletada.

Gauvin-Bialecki e Marodon (2009), ainda, reuniram informações de quatro estudos de determinação química do óleo essencial de *A. triplinervis*, realizados em diferentes localizações geográficas e estabeleceram uma comparação entre eles, a partir do percentual dos constituintes com maior rendimento (maior que 4%) (Garg & Nigam, 1970; Garg & Nakhare, 1993; Maia et al., 1999; Gupta et al., 2004). Com base nisso, os autores sugeriram dois grupos quimiotaxonômicos: O primeiro, com espécies que sintetizam principalmente o composto aromático Éter Dimetil timohidroquinona, que foram descritos em estudos com amostras coletadas no Brasil e na região de Saugar, na Índia; O segundo grupo, foi feito com espécies que produzem principalmente o sesquiterpeno oxigenado selina-4(15),7(11)-dien-8-ona, descritos em estudos com amostras coletada na região de Lucknow, na Índia (Tabela 3).

Os autores consideram que as amostras de *A. triplinervis* coletadas na Ilha de Reunião, são compostas majoritariamente pelo Éter Dimetil timohidroquinona, onde estas podem ser incluídas no primeiro grupo quimiotaxônomico. Especificamente neste grupo, por haver outros componentes expressivos, foi sugerida a existência de três quimiotipos: O primeiro Éter Dimetil timohidroquinona/ $\alpha$ -felandreno/borneol (Saugar/Índia); O segundo Éter Dimetil timohidroquinona/ $\beta$ -cariofileno (Brasil); E o Éter Dimetil timohidroquinona, encontrado na Ilha de Reunião.

Sugumar and coworkers (2015), analisaram a constituição química do óleo essencial obtido das partes aéreas de *Ayapana Triplinervis* coletada em Chittagong, em Bangladesh. No total, 30 compostos foram identificados, sendo o 2-terc-butil-1,4-metoxibenzeno (74,27%) e o  $\beta$ -selineno (8,59%) os que foram encontrados em maior quantidade (Tabela 3). Em relação aos estudos descritos nesta revisão, este estudo se destaca pelo maior rendimento de óleo essencial (1,10%) e também por não poder ser incluso à classificação quimiotaxonômica proposta por Gauvin-Bialecki e Marodon (2009), por este não ser o composto majoritário e sim um dos compostos proposto para o primeiro grupo (Éter Dimetil timohidroquinona) (Figura 1).

Com base nos dados gerados por todos os estudos com óleo essencial de *Ayapana Triplinervis*, observa-se sobre a necessidade de mais estudos, com enfoque em países e regiões distintos, na tentativa de esclarecimentos sobre se a diferença na composição química do óleo essencial de *A. triplinervis* é uma consequência da localização geográfica, da influência climática, do estágio de desenvolvimento da Planta ou se são quimiotipos definidos geneticamente. Isto possibilita uma classificação quimiotaxonômica mais completa, a partir do que foi sugerido por Gauvin-Bialecki e Marodon (2009). A Tabela 4, apresenta todos os compostos identificados no óleo essencial de *A. triplinervis* e das suas respectivas classificações.

Derivados de cumarinas são metabólitos secundários de *A. triplinervis* que já foram quimicamente elucidados principalmente por estudos desenvolvidos na Índia (Garg & Nigam, 1970; Natarajan & Natarajan, 1979; Bose & Roy, 1986; Chatuverdi & Mulchandani, 1989; Trang et al. 1992; Trang et al., 1993). O derivado 6,7-(metilenidioxo) cumarina, foi isolado pela primeira vez na espécie *Ayapana triplinervis* e recebeu o nome trivial de Ayapina (Bose & Roy, 1986). Em seguida, outros derivados cumarínicos foram elucidados: 7-metoxicumarina denominada como Ayapanina, obtida nas folhas (Natarajan & Natarajan, 1979), Dafnetina, dafnetina Éter Dimetil, dafnetina 7-metil éter, umbeliferona (Chatuverdi & Mulchandani, 1989) (Figura 2).

O estudo de Sugumar et al. (2015), foi o único trabalho levantado que determinou a presença de cumarina no óleo essencial de *A. triplinervis*, sendo este o derivado Ayapanina (Figura 2), com 0,16% de rendimento.

No estudo de Arung et al. (2012), o extrato metanólico obtido das folhas foi fracionado por Cromatografia de coluna e em uma das frações, foi usada para isolar o composto ativo por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) preparativa. Posteriormente, o composto foi analisado por Ressonância magnética nuclear (RMN) e identificado como 7-metoxicumarina.

Um estudo realizado nas Ilhas Maurício, avaliou cinco diferentes extratos: (hexano; éter de petróleo; metanol; clorofórmio: metanol (1:1, v/v); Clorofórmio: metanol (4:1, v/v)) obtidos das folhas *A. triplinervis*, quanto à presença dos metabolitos secundários alcaloides, terpenos (com exceção do extrato metanólico), esteroides, fenóis, taninos, flavonoides e heterosídeos antraquinônicos (com exceção do extrato metanólico e clorofórmio: Metanol (1:1, v/v)). Reações negativas somente foram observadas para flavonoídes no extrato metanólico e de éter de petróleo; E no extrato metanólico, para os metabólicos alcaloides e esteroides (Facknath & Lalljee, 2008).

Selvamangai e Anusha Bhaskar (2012), elucidaram a constituição química da fração metanólica obtida por extração em Cromatografia de coluna com análise por CG/EM. Diferentes classes de compostos orgânicos foram observadas, tais como: Ácido graxo, alceno, álcool, álcool graxo, cetona e éster. No total, 10 compostos foram identificados e o composto majoritário foi o ácido hexadecanoico, com 24,61% de rendimento.

**Tabela 3.** Principais compostos do óleo essencial de *Ayapana triplinervis* obtidos em diferentes localidades.

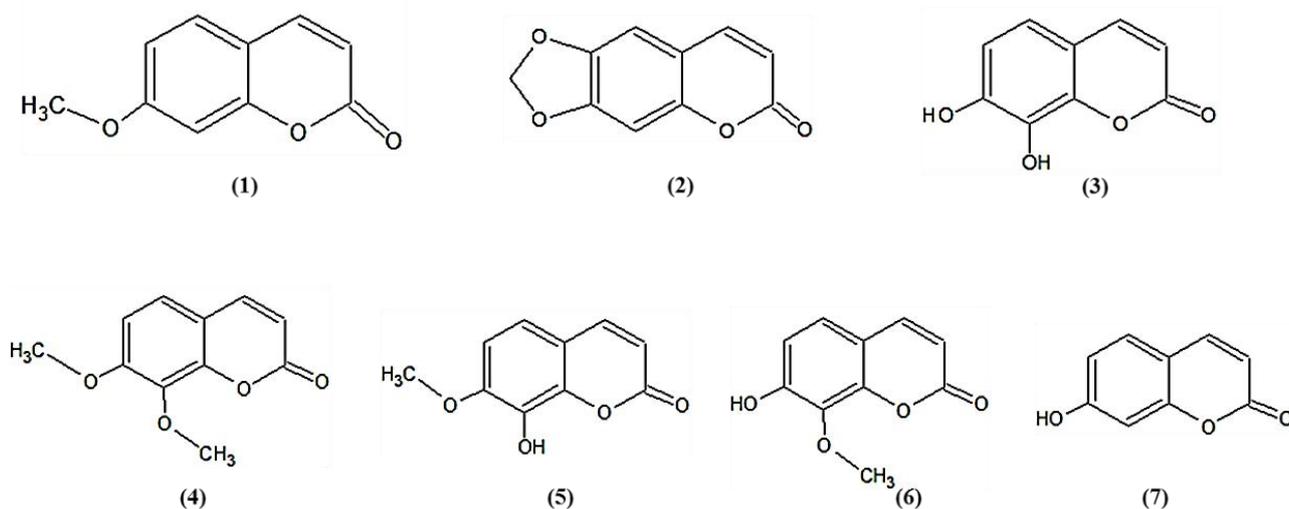
País	Local de coleta	Parte da planta	Rendimento (%)	Principais compostos (>4%)	%	Referência
Brasil	Lago Grande, Macapá-AP	Folhas e Caule	0,4	Éter Dimetil timohidroquinona	69,7	(Maia et al., 1999)
				$\beta$ -cariofileno	19,7	
Índia	Saugar (Jardim Botânico)	Flores	0,9	Éter dimetil timohidroquinona	50,3	(Garg & Nackare, 1993)
				Borneol	5,8	
	Saugar (Jardim Botânico)	Folhas	0,6	Éter dimetil timohidroquinona	49,3	(Garg & Nigam, 1970)
				$\alpha$ -felandreno	8,9	
				Borneol	8	
				Limoneno	7,3	
				Linalol	6,5	
				Sabineno	5,3	
	Lucknow (Campus de Instituto Central de Plantas Medicinais e Aromáticas)	Folhas	0,4	Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	36,6	(Gupta et al., 2004)
				$\beta$ -cariofileno	14,7	
Ilha da Reunião	Saint-Denis Bellepierre	Folhas	0,28	Éter dimetil timohidroquinona	98	(Gauvin-Bialecki, A. & Marodon, 2009)
	Saint Denis Saint-François	Folhas	0,28	Éter Dimetil timohidroquinona	97,3	
	Tampon	Folhas	0,29	Éter dimetil timohidroquinona	97,1	
Bangladesh	Chittagong	Partes aéreas	1,1	2-terc-butil-1,4-dimetoxibenzeno	92,8	(Sugumar et al., 2015)
				$\beta$ -selinene	8,59	

Fonte: Autores.

Paramila et al. (2012), avaliaram a constituição química do extrato de éter de petróleo obtido das folhas de *A. triplinervis* coletadas no distrito Kollan, localizado em Kerala na China. Os fitoconstituintes analisados foram os seguintes: Esteroides, alcaloides, taninos, carboidratos, flavonoides e glicosídeos. Os testes indicaram a presença de esteroides, carboidratos, taninos, glicosídeos e alcaloides.

Paixão (2016), realizou extração seriada das partes aéreas de *A. triplinervis* utilizando hexano, acetato de etila e metanol como solventes. O “screening” fitoquímico identificou a presença de cumarinas, esteroides e triterpenos em todos os extratos obtidos. Alcaloides e flavonoides não foram identificados. A presença de compostos fenólicos, foi observada apenas na droga vegetal e no extrato metanólico, corroborando com Tailé e colaboradores (2021), que identificaram quercetina, ácido cafeico, ácido clorogênico e ácido gálico como principais polifenóis no extrato aquoso-acetônico de partes aéreas de *A. triplinervis*, que foram coletadas na Ilha da Reunião (França).

**Figura 2.** Estrutura química de cumarinas isoladas de *Ayapana triplinervis*.



(1) ayapanina, (2) ayapin, (3) dafinetina, (4) dafinetina eter dimetil, (5) dafinetina-7-metil eter, (6) hydragetin, (7) umbeliferona.  
Fonte: Autores.

**Tabela 4.** Classes de compostos identificados no óleo essencial de *Ayapana Triplinervis*.

Hidrocarbonetos monoterpenos	Monoterpenos oxigenados	Hidrocarbonetos sesquiterpenos	Derivados aromáticos	Referências
Champeno	acetato de mirtenil	Cariofileno	2-tert-butil-1,4-dimetoxibenzeno	(Gauvin-Bialecki & Marodon, Sugumar et al., 2015)
dimetilnona-1,3,7-trieno	Borneol	<i>cis-<math>\beta</math>-elemeno</i>	anetole	(Garg & Nigam; Garg & Nakhare, 1993; Mala et al., 1999; Gupta et al., 2004; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Sugumar et al., 2015)
dipenteno	Acetato de bornil	Ciperadieno	benzaldeído	(Garg & Nigam, 1970; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009)
Limoneno	Cânfora	Cipereno	éter metilcarvacrol	(Mala et al., 1999; Gupta et al., 2004)
Mirceno	<i>acetato de cis-mirtenila</i>	drima-7,9(11)-diene	hidroquinona	(Gupta et al., 2004; Sugumar et al., 2015; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009)
Sabineno	<i>cis-p-met-2-en-1-ol</i>	9,10-Dihidroisolongifoleno	isoeugenol	(Garg & Nigam, 1970; Garg & Nakhare, 1993; Gupta et al., 2004; Mala et al., 1999)
Terpinoleno	Linalol	isopatchoula-3,5-Dieno	metilchavicol	(Gupta et al., 2004; Mala et al., 1999)
$\alpha$ -limoneno	acetato de Nerila	trans-calameno	metilsalicilato	(Sugumar et al., 2015; Gupta et al., 2004)
$\alpha$ -felandreno	aldeído perila	$\alpha$ -cubeneno	éter dimetílico da timolquinona	Garg & Nigam, 1970; Gupta et al., 2004)
$\alpha$ -pineno	acetato de Terpinila	$\alpha$ -gurjuneno	timol	(Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009)
$\alpha$ -terpineno	acetato de transpinocarvila	$\alpha$ -humuleno	éter metiltimol	Garg & Nigam, 1970; Mala et al., 1999; Gupta et al., 2004; Sugumar et al., 2015)
$\alpha$ -tujeno	trans-piperitol	$\alpha$ -selineno	timoquinona	(Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Sugumar et al., 2015)
$\beta$ -mirceno	<i>trans-p-met-2-en-1-ol</i>	$\beta$ -cariofileno	o-cimeno	(Mala et al., 1999; Sugumar et al., 2015)
$\beta$ -ocimeno	$\alpha$ -terpineol	$\beta$ -chamigreno	$p$ -cimen-8-ol	(Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Garg & Nigam, 1970; Garg & Nakhare, 1993; Gupta et al., 2004; Mala et al., 1999)
$\beta$ -felandreno	acetato de linanol	$\beta$ -elemeno	$p$ -cimene	(Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Sugumar et al., 2015; Gupta et al., 2004)
$\beta$ -pineno		$\beta$ -farneseno		(Gupta et al., 2004; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Sugumar et al., 2015)
$\gamma$ -perpineno		$\beta$ -selineno		(Gupta et al., 2004; Gauvin-Bialecki & Marodon, 2009; Sugumar et al., 2015)
		$\gamma$ -cadineno		(Gupta et al., 2004)
		$\beta$ -guaiono		(Maia et al., 1999)

Fonte: Paixão (2016).

### 3.3 Estudos biológicos

#### 3.3.1 Atividade antimicrobiana

A avaliação da atividade antimicrobiana de um produto natural, pode ser determinada pela quantidade de substâncias necessárias e que são capazes de inibirem o crescimento de microrganismos. Nesse cenário, o uso de extratos vegetais com potencial atividade antimicrobiana, representam grande significado clínico à Farmacoterapia de infecções (Loguercio et al., 2005).

Sugumar et al. (2015), demonstraram que o óleo essencial obtido de partes aéreas de *Ayapana triplinervis*, é potencialmente ativo contra algumas cepas bacterianas e fúngicas. Os autores conduziram o trabalho selecionando 10 bactérias (gram negativas e gram positivas) e seis fungos fitopatogênicos. A atividade antibacteriana foi avaliada através do método de difusão em disco. Foram identificados 30 compostos, que representam mais de 98,24% do óleo. Os principais compostos foram os seguintes: 2-terc-butil-1, 4-metoxibenzeno (74,3%) e b-Selineno (8,6%).

Observou-se neste estudo que, dentre as bactérias selecionadas, na concentração de 20µl por disco, a maior zona de inibição registrada foi contra *Salamella typhi* (21 mm), seguida por *Shiguella sonnei* (18 mm). Contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Vibro chlerae* e *Escherichia coli* o óleo essencial apresentou concentração inibitória mínima (CIM) mais alta (21000 ppm), demonstrando que o óleo exibiu moderada atividade antibacteriana.

Para avaliação da atividade antifúngica, foi utilizado o óleo essencial contra seis fungos fitopatogênicos e a sua determinação foi conduzida de acordo com a técnica de alimentos envenenados (Grover e Moore, 1962). Através deste método, os autores constataram que, na maioria dos casos, o óleo essencial, exibiu melhor atividade antifúngica (CIM no intervalo de 6000 a 9000 ppm), quando comparado ao antibiótico padrão, Nistatina. O valor CIM mais baixo (6000ppm), foi registrado contra *Macrophomina phaseoline* e *Colletrotrichum. corchori*. O óleo exibiu o menor valor de concentração fungicida mínima (CFM), (8000ppm) contra *Macrophomina phaseoline* e *Botryodiplodia theobromae*, que são dois importantes fungos que parasitam espécies vegetais (Sugumar et al., 2015).

Unnikrishnan e colaboradores (2014), avaliaram que a atividade antimicrobiana do óleo essencial da *Ayapana triplinervis* e do seu composto majoritário isolado, o éter dimetil timohidroquinona, contra os patógenos *Pseudomonas aeruginosa* MTCC 741, *Klebsiella pneumoniae* MTCC 3384, *Escherichia coli* MTCC 40, *Staphylococcus aureus* MTCC 3160, *Penicillium chrysogenum* MTCC 741, *Candida albicans* MTCC 183, *Aspergillus niger* MTCC 281, *Aspergillus flavus* MTCC 2799. A concentração de 4 mg/disco do óleo essencial, inibiu o crescimento de todos os microrganismos, exceto *Aspergillus sp.* O principal composto, éter dimetil timohidroquinona, exibiu menor atividade quando comparado ao óleo essencial, uma vez que não foi ativo contra a metade dos microrganismos testados e, quando houve Bio- atividade, as zonas de inibição foram menores. Tal resultado sugere que o fitocomplexo presente no óleo, atua sinergicamente para a sua atividade antimicrobiana. Um importante resultado obtido no trabalho, foi a destacada atividade tanto do óleo essencial, como do éter dimetil timohidroquinona, contra a *Penicillium chrysogenum*, que é um dos mais comuns tipos de fungos que são encontrados em alimentos ou em ambientes mais internos.

Lopes e colaboradores (2014), realizaram estudos fitoquímicos de extratos de diferentes partes de *Ayapana triplinervis* para, em seguida, avaliar o potencial antibacteriano. O extrato hidroalcoólico (obtido das folhas), apresentou melhor bioatividade para bactérias gram negativas, apresentando MIC de 94mg/mL. O extrato metanólico exibiu melhor bioatividade contra bactérias gram negativas e gram positivas. Contra *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*, o extrato apresentou valores de MIC de 62 e 75 mg/ML, respectivamente. Já contra as gram negativas, a MIC foi de aproximadamente 125 mg/ml. Por isso, esse extrato foi submetido a fracionamento, para que as suas frações também fossem avaliadas. As frações hexano e diclorometano/acetato de etila exibiram os melhores valores de MIC e CBM contra *Escherichia coli* a 16 e 31 mg/mL, respectivamente. A fração de diclorometano, foi a mais eficaz contra *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, com valores de MIC de 31 e 62mg/ml, respectivamente, e o valor de CBM de pelo menos 125mg / mL.

Um extrato metanólico das folhas de *A. triplinervis* não apresentou resultados positivos quanto à ocorrência de atividade inibitória “quórum sensing” (QSI), contra *Staphylococcus aureus* PNCM 1582. O estudo utilizou a metodologia de difusão em disco, esta que testou a atividade antibacteriana do extrato metanólico. Na ausência de atividade antibacteriana, o

extrato foi incorporado a um meio de crescimento, nele foram avaliados para QSI contra a expressão de fatores de virulência; DNase e  $\alpha$ -hemolisina, de *S. aureus* PNCM 1582 (Barrogo; Jacinto & Judan, 2021).

### 3.3.2 Atividade antiviral

A infecção pelo Zika vírus (ZIKV), um vírus transmitido pelo *Aedes aegypti*, pode representar uma doença grave, causando Microcefalia Neonatal e distúrbios Neurológicos. Além disso, um agravante para esta problemática, é a ausência de antiviral específico aprovado contra o ZIKV (2017). Nesse cenário, o estudo de Haddad et al. (2019), avaliou o óleo essencial (EO) de *Ayapana triplinervis* e de seu composto majoritário, éter dimetílico timoidroquinona (THQ), com o objetivo de investigar a sua ação antiviral, através do seu potencial de prevenção da infecção do ZIKV em células humanas. Os ensaios Viroológicos, foram realizados em células epiteliais humanas A549 infectadas com a cepa viral epidêmica. O ensaio *zebrafish*, foi empregado para avaliar a toxicidade aguda de THQ *in vivo*.

Os resultados obtidos pelos autores, mostram que tanto o EO quanto o THQ inibem a infecção pelo ZIKV em células a uma IC<sub>50</sub> de 38 e 45µg/mL, respectivamente. Nas concentrações não citotóxicas, EO e THQ reduziram significativamente a produção da progênie viral. Os ensaios de tempo de adição da droga revelaram que o THQ poderia atuar como inibidor da entrada viral e foi proposto pelo estudo que o THQ apresenta grande potencial em ser um novo fitocomposto antiviral ativo contra o ZIKV.

### 3.3.3 Atividade antinoceptiva e anti-inflamatória

*Ayapana triplinervis* é uma planta medicinal à qual são atribuídas várias atividades biológicas, dentre elas a antinoceptiva e anti-inflamatória. (Paixão, 2016). Cheriyan et al. (2013), avaliaram o efeito antinoceptivo da 7-metoxi cumarina oriunda da fração de acetato de etila do extrato alcoólico de *Ayapana triplinervis*. A avaliação dos testes, foi realizada através atividade locomotora por teste de campo aberto, coordenação motora por teste de rotarod, este sendo um Método de contorção induzida por ácido acético e Teste de formalina. A inibição da resposta nociceptiva induzida pelo ácido acético e a fase tardia da nocicepção da formalina indicaram claramente que a 7-metoxi cumarina foi eficaz contra a dor inflamatória.

O estudo de Melo et al. (2013), por outro lado, mostra que os ensaios antinociceptivos com extrato hidroalcoólico de folhas e caules de *Ayapana triplinervis* apresentam atividade antinoceptiva dose-dependente por meio do teste de contorção induzido por ácido acético. Nesse sentido, embora os autores tenham obtido uma resposta de antinocepção relevante na dor induzida por ácido acético e formalina, nos testes comportamentais, como o da placa quente, a atividade antinoceptiva não foi significativa.

O trabalho de Kathirvelu et al. (2019), também apresenta bons resultados quanto à avaliação da atividade antinoceptiva e anti-inflamatória do extrato de éter de petróleo de *Ayapana triplinervis*. O modelo experimental adotado pelos autores, consistiu na indução de úlceras gástricas em ratos a partir da administração oral de aspirina. Os resultados obtidos, mostraram que os animais previamente tratados com o extrato de éter de petróleo de *Ayapana triplinervis* desenvolveram lesões gástricas mais leves e superficiais, assim como edemas menores e mínima infiltração de leucócitos, quando comparados aos que não receberam nenhum tratamento. Esta observação, indica que *Ayapana triplinervis*, além de não produzir danos à mucosa gástrica, pode oferecer gastroproteção.

Cheriyan e colaboradores (2019), demonstraram que *Ayapana triplinervis* é efetiva contra a inflamação induzida por carragenina. Na ocasião, os autores utilizaram o extrato alcoólico e foi então submetido a sucessivos fracionamentos com diferentes solventes em sequência; n-hexano, acetato de etila e n-butanol. Levando ao isolamento e identificação do 7-metoxi

Cumarina (composto-A), da fração de acetato de etila. A fração de acetato de etila, apresentou a maior redução da formação de edema, do que qualquer outra fração/extrato. A alta eficácia desta fração, pode estar relacionada a presença da 7-metoxi cumarina - como principal ativo responsável pela ação antinoceptiva - e compostos fenólicos em sua composição.

### 3.3.4 Atividade antiulcerogênica

As úlceras gástricas atingem cerca de 10% da população mundial. No Brasil, apesar de ser uma doença frequente, não se sabe propriamente sua real incidência. Nas diferentes estatísticas, a incidência de úlcera gástrica no Brasil varia de 1 a 20%, devido à variação das populações estudadas e a diferenças na coleta dos dados e nos critérios de diagnóstico (Castro et al., 2009).

Ratnabali e colaboradores (2021), investigaram o efeito gastroprotetor das folhas de *Ayapana triplinervis* contra a úlcera gástrica induzida por indometacina em Ratos Albinos machos. A ulceração gástrica, foi desenvolvida por dose oral única de Indometacina (30 mg/kg). Ratos experimentais, foram pré- tratados com Omeprazol (controle positivo 20 mg/kg), extrato hidrometanólico de *A. triplinervis* (200 mg/kg) por 28 dias imediatamente antes do tratamento com Indometacina. Livre acidez, acidez total, atividade da pepsina e volume gástrico, pH gástrico, necrose tumoral fator alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) no Estômago e níveis séricos de prostaglandina E2 foram avaliados nos grupos controle, ulcerados e pré-tratados com *A. triplinervis*. Biomarcadores de estresse oxidativo, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) no soro, também foram avaliados. Todos os parâmetros foram desviados de controle no grupo tratado com Indometacina, mas significativamente protegido em *A. triplinervis* no grupo pré-tratado. Nesse contexto, os ativos presentes no extrato hidrometanólico de *A. triplinervis* foi considerado com propriedades antioxidantes e gastroprotetoras, que podem prevenir a inflamação gástrica induzida pela Indometacina.

### 3.3.5 Atividade protetora em condições hiperglicêmicas

A hiperglicemia altera a função das células endoteliais cerebrais da barreira hematoencefálica, aumentando o risco de complicações cerebrovasculares durante o diabetes. Tailé e colaboradores (2021), avaliaram sobre o efeito protetor de polifenóis em marcadores inflamatórios e de permeabilidade em células endoteliais cerebrais BEND3, estas que são expostas a altas concentrações de Glicose em condições diabéticas.

Os polifenóis encontrados na *A. triplinervis*, atenuaram as alterações pró-inflamatórias e de permeabilidade, diminuíram o recrutamento de monócitos e melhoraram a desregulação das vias NF $\kappa$ B/PPAR $\gamma$  causada pela condição hiperglicêmica. A extensão da bioatividade dos polifenóis, dependeu da natureza da planta rica em polifenóis, composto fenólico e alvo molecular considerados. Os polifenóis, foram detectados no nível intracelular ou ligados à membrana às células endoteliais cerebrais, com evidência de envolvimento do transportador de efluxo BCRP. Portanto, esses achados destacam a capacidade dos polifenóis de proteger as células endoteliais cerebrais em condições hiperglicêmicas, e a sua relevância para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas inovadoras visando para melhorar a lesão cerebrovascular e a recuperação do acidente vascular cerebral durante o Diabetes (Tialé et al. 2021).

### 3.3.6 Atividade antialimentar

Pesticidas, apesar de serem excelentes para a produção agrícola, trazem sérios danos ao meio ambiente, aos seres humanos, à fauna e à flora. Por essa razão, a pesquisa por pesticidas naturais - antifeedants - mostra-se como uma boa estratégia que permite o desenvolvimento de práticas agrícolas de modo sustentável. O estudo Facnath (2008), avaliou o potencial de *Ayapana triplinervis* sobre o controle de três importantes pragas agrícolas: *Plutella xylostella*, *Crociodolomia binotalis* e *Myzus persicae*. O estudo foi conduzido a parti de 5 extratos de *A. triplinervis*: hexânico, éter de petróleo,

metanólico, clorofórmio metanol (1:1) e clorofórmio metanol (4:1). Os dois últimos, reagiram positivamente para todos os tipos de metabólitos testados: Alcaloides, esteróis, terpenos, fenois, taninos e flavonoides.

Quanto às formas de análise, os autores escolheram os métodos de avaliação do índice de inibição alimentar (para *P. xylostella* e *C. binotalis*), que consistiu na contagem de folhas/fragmentos de folhas comidas pelas larvas, e contagem de ninfas que chegam à vida adulta (para *M. persicae*). O extrato de clorofórmio:metanol 1:1 foi altamente eficaz contra *Plutella xylostella*, reduzindo em 69,2% a capacidade de alimentação. O extrato de clorofórmio:metanol (4:1), por sua vez, apresentou maior Bio - atividade contra *Crociolobomia binotalis* (redução em 61,6% da capacidade de alimentação) e *Myzus persicae* (inibindo em 85,71% o número ninfas que chegam à vida adulta).

#### 4. Conclusão

A revisão indica sobre os aspectos Botânicos, Farmacológicos e terapêuticos potenciais da *Ayapana triplinervis* (Vahl) R.M. King & H. Robinson. No uso tradicional, é evidente a percepção da existência de hábitos populares no uso dessa planta medicinal, percebendo também costumes e/ou práticas tradicionais, em especial, oriundos dos conhecimentos sobre os efeitos medicinais benéficos associados a esta planta.

A maioria dos Fitoconstituintes determinados, pertencem à classe das Cumarinas e de compostos orgânicos obtidos a partir do óleo essencial, sendo nesse contexto uma série de bioatividades foram realizadas e atribuídas a presença desses metabólitos secundários. A partir dessa revisão, podemos observar potenciais atividades Biológicas relacionados ao uso da Japana, estando evidenciadas nos trabalhos publicados as seguintes atividades: Antimicrobiana, antiviral, antinociceptiva e anti-inflamatória com resultados promissores para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

Destaca-se que, pouco se sabe sobre os possíveis mecanismos pelos quais a planta exerce suas atividades, o que indica a necessidade de dar prosseguimentos as pesquisas, para plena compreensão de seu potencial farmacológico.

#### Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, através das bolsas para pós-graduação é um grande fomentador da pesquisa em nosso país.

#### Referências

- A Balbach. (1993). *As plantas curam*. Vida Plena.
- Adcock, R. S., Chu, Y.-K., Golden, J. E., & Chung, D.-H. (2017). Evaluation of anti-Zika virus activities of broad-spectrum antivirals and NIH clinical collection compounds using a cell-based, high-throughput screen assay. *Antiviral Research*, 138, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.018>.
- Ahmad, S. S., Erum, S., Khan, S. M., Nawaz, M., & Wahid, A. (2014). Exploring the Medicinal Plants Wealth: A Traditional Medico-Botanical Knowledge of Local Communities in Changa. *Middle-East Journal of Scientific Research*, 20(12). <https://doi.org/10.5829/idosi.mejrs.2014.20.12.21090>.
- Arung, E. T., Kuspradini, H., Kusuma, I. W., Shimizu, K., & Kondo, R. (2012). Validation of Eupatorium triplinerve Vahl Leaves, a Skin Care Herb from East Kalimantan, Using a Melanin Biosynthesis Assay. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 5(2), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2012.01.003>.
- Balick, M. J., Denevan, W. M., Padoch, C., Prance, G. T., Boom, B. M., Darrell Addison Posey, BaléeW. L., Nepstad, D. C., Schwartzman, S., Alexiades, M. N., Carlson, T. J. S., BrondízioE. S., & Maffi, L. (1984). *Advances in economic botany*. The New York Botanical Garden.
- Bose, P., & Roy, A. (1936). The constitution of ayapanin. *Journal of the Indian Chemical Society*, 13, 586–587.
- Brack, A. (1999). *Diccionario enciclopedico de plantas utiles del Perú*. Cbc; Centro De Estudios Regionales Andinos "Bartolomé De Las Casas.
- Castro, L.P. et al. Úlcera Péptica Gastroduodenal :Tratado de clínica médica. (2a ed.), ed. Roca, 2009.
- Chatuverdi, R., & Mulchandani, N. (1989). Coumarins from Eupatorium ayapana. *Journal Indian Chemical Society*, 66, 286–287.
- Cheriyian, B., Kadhivelu, P., Nadipelly, J., Shanmugasundaram, J., Sayeli, V., & Subramanian, V. (2017). Anti-nociceptive Effect of 7-methoxy Coumarin from Eupatorium Triplinerve vahl (Asteraceae). *Pharmacogn Mag*, 13(49), 81–84. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.197650>.

- Cheriyian, B., Viswanathan, S., Jagan, N., Parimala, K., Vijaykumar, S., & Venugopal, V. (2013). Anti-inflammatory activity of alcoholic extract of *E. triplinerve* (Vahl) and its fractions: possible mechanisms. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(9), 7095–7102.
- Cruz, L. O., Almeida, M. K. C., & Dolabela, M. F. (2020). Contributions of complementary therapies and other strategies to the treatment of schizophrenia: an integrative review. *Research, Society and Development*, 9(11), e76791110376. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10376>.
- Das, A., & Bondya, S. (2015). Indigenous herbal healers of dumka district: repositories of ethno-medicines. *International Journal Indegenous for Exchange of Knowledge*, 2(1), 25–33.
- Deepthy, R., & Remashree, A. (2014). Ethano Botanical Studies on Medicinal Plants Used For Skin Diseases in Malabar Region of Kerala Deepthy R and Remashree AB. *International Journal of Herbal Medicine*, 2(1), 92–99.
- Defilippis, R. A., Maina, S. L., Crepin, J., & National Museum Of Natural History (U.S.). Department Of Botany. (2004). *Medicinal plants of the Guianas (Guyana, Surinam, French Guiana)*. Dept. Of Botany, National Museum Of Natural History, Smithsonian Institution.
- Di Stasi, C. (1989). *Plantas medicinais na Amazônia*. Editora Unesp.
- Elisabetsky, E., & Castilhos, Z. C. (1990). Plants Used as Analgesics by Amazonian Caboclos as a Basis for Selecting Plants for Investigation. *International Journal of Crude Drug Research*, 28(4), 309–320. <https://doi.org/10.3109/13880209009082838>.
- Facknath, S., & Lalljee, B. (2008). Study of various extracts of *Ayapana triplinervis* for their potential in controlling three insect pests of horticultural crops. *Tropicultura*, 26(2), 119–124.
- Frederico Moreira. (1985). *As plantas que curam : cuide da sua saude atraves da natureza*. Hemus.
- Garg, S., & Nakhare, S. (1993). Studies on the essential oil from the flowers of *Eupatorium triplinerve*. *Indian Perfumer*, 37, 318–323.
- Garg, S., & Nigam, S. (1970). Chemical examination of the essential oil from the leaves of *Eupatorium triplinerve* (Vahl). *Flavour Industry*, 1, 469–472.
- Gauvin-Bialecki, A., & Marodon, C. (2009). Essential oil of *Ayapana triplinervis* from Reunion Island: A good natural source of thymohydroquinone dimethyl ether. *Biochemical Systematics and Ecology*, 36(11), 853–858. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bse.2008.09.006>.
- Ghosh, A. (2003). Herbal folk remedies of Bankura and Medinipur districts, W.B. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 2(4).
- Groover, R., & Moore, J. (1962). Toximetric Studies of Fungicides against the Brown Rot Organisms, *Sclerotinia fructicola* and *S. laxa*. *Phytopathology*, 52, 876–879.
- Guillermo Arévalo V. (1994). *Las plantas medicinales y su beneficio en la salud Shipibo-Conibo*. Edición Aidesep.
- Gupta, D., Charles, R., & Garg, S. N. (2004). Chemical Composition of the Essential Oil from the Leaves of *Eupatorium triplinerve* Vahl. *Journal of Essential Oil Research*, 16(5), 473–475. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698774>.
- Haddad, J. G., Picard, M., Bénard, S., Desvignes, C., Desprès, P., Diotel, N., & El Kalamouni, C. (2019). *Ayapana triplinervis* Essential Oil and Its Main Component Thymohydroquinone Dimethyl Ether Inhibit Zika Virus at Doses Devoid of Toxicity in Zebrafish. *Molecules*, 24(19), 3447. <https://doi.org/10.3390/molecules24193447>.
- Home. (2022). [www.worldfloraonline.org](http://www.worldfloraonline.org). <http://www.worldfloraonline.org>.
- Jonville, M. C., Kodja, H., Humeau, L., Fournel, J., De Mol, P., Cao, M., Angenot, L., & Frédéricich, M. (2008). Screening of medicinal plants from Reunion Island for antimalarial and cytotoxic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(3), 382–386. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.09.005>.
- Kathirvelu, P., Cheriyian, B. V., Jagan, N., Viswanathan, S., Kumar, S. V., & Kamalakannan, P. (2019). Gastroprotective and Antioxidant effect of Petroleum ether Extract of *Eupatorium triplinerve* Vahl. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(11), 5163. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00893.x>.
- Lans, C. (2007a). Comparison of plants used for skin and stomach problems in Trinidad and Tobago with Asian ethnomedicine. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1746-4269-3-3>.
- Lans, C. (2007b). Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for reproductive problems. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1746-4269-3-13>.
- Loguercio, A. P., Battistin, A., Vargas, A. C. de, Henzel, A., & Witt, N. M. (2005). Atividade antibacteriana de extrato hidro-alcoólico de folhas de jambolão (*Syzygium cumini* (L.) Skells). *Ciência Rural*, 35(2), 371–376. <https://doi.org/10.1590/s0103-84782005000200019>.
- MAG (Org ) Jardim. (2009). *Diversidade biológica das áreas de proteção ambiental Ilhas do Combu e Algodal-Maiandeuá, Pará, Brasil*. Belém, Pa: Mpeg; Mct; Cnpq.
- Mahomoodally, M. F., & Muthoorah, L. D. (2014). An ethnopharmacological survey of natural remedies used by the Chinese community in Mauritius. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4, S387–S399. <https://doi.org/10.12980/apjtb.4.2014c775>.
- Mahomoodally, M. F., & Sreekeesoon, D. P. (2014). A Quantitative Ethnopharmacological Documentation of Natural Pharmacological Agents Used by Pediatric Patients in Mauritius. *BioMed Research International*, 2014, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2014/136757>.
- Maity, P., Bepari, M., & Choudhury, S. M. (2015). Antimitotic, apoptotic and antineoplastic potential of leaf extract of *Eupatorium ayapana*. *International Journal of Phytomedicine*, 7(1), 69–77.

- Mala, J. G. S., Zoghbi, M. G. B., da Silva, M. H. L., & Andrade, E. H. A. (1999). Essential Oils of *Eupatorium triplinerve* Vahl and *E. paniculatum* Poepp. et Endl. *Journal of Essential Oil Research*, 11(5), 541–544. <https://doi.org/10.1080/10412905.1999.9701210>.
- Manfred, L. (1977). *Siete mil recetas botánicas a base de mil trescientas plantas medicinales*. Editorial Kier.
- Manoel Pio Corrêa. (1984). *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Imprensa Nacional.
- Matos Lopes, T. R., de Oliveira, F. R., Malheiros, F. F., de Andrade, M. A., Monteiro, M. C., & Baetas Gonçalves, A. C. (2014). Antimicrobial bioassay-guided fractionation of a methanol extract of *Eupatorium triplinerve*. *Pharmaceutical Biology*, 53(6), 897–903. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.948634>.
- Melo, A. S., Monteiro, M. C., da Silva, J. B., de Oliveira, F. R., Vieira, J. L. F., de Andrade, M. A., Baetas, A. C., Sakai, J. T., Ferreira, F. A., Cunha Sousa, P. J. da, & Maia, C. do S. F. (2013). Antinociceptive, neurobehavioral and antioxidant effects of *Eupatorium triplinerve* Vahl on rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(2), 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.002>.
- Mondal, Prabir; Ratnabali Maity; Chhanda Mallick, Efeito espermicida in vitro de folhas de *Thevetia Peruviana* em espermatozoides humanos, *Andrologia*, 10.1111/and.14323, 54, 2, (2021).
- Mors, W. B., Carlos Toledo Rizzini, Nuno Alvares Pereira, & Defilippis, R. A. (2000). *Medicinal plants of Brazil*. Reference Publications.
- Natarajan, R., & Natarajan, M. (1979). Phytochemical investigation of *Eupatorium ayapana*. *Journal of Research Indian Medicine, Yoga and Homeopathy*, 14, 155–156.
- Nunkoo, D. H., & Mahomoodally, M. F. (2012). Ethnopharmacological survey of native remedies commonly used against infectious diseases in the tropical island of Mauritius. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 548–564. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.013>.
- Paixão, T. (2016). *Estudo fitoquímico e avaliação do efeito antinociceptivo de uma fração rica em cumarina de Ayapana triplinervis (Asteraceae)* [MSc Thesis].
- Palheta, I., Tavares-Martins, A. C., & Lucas, F. C. (2017). Ethnobotanical study of medicinal plants in urban home gardens in the city of Abaetetuba, Pará state, Brazil. *Boletín Latinoamericano Y Del Caribe de Plantas Medicinales Y Aromáticas*, 16(3), 206–262.
- Parimala, K., Cheriyan, B., & Viswanathan, S. (2012). Antinociceptive and antiinflammatory activity of petroleum-ether extract of *Eupatorium triplinerve* Vahl. *International Journal of Life Science and Pharma Research*, 2(3), 12–18.
- Pattanayak, S., Mandal, T., & Andyopadhyay, S. (2016). Ethno-gynecological study on the medicinal plants traditionally used in southern districts of West Bengal, India. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 15(3).
- Paul Le Cointe. (1947). *Árvores e plantas úteis : (indígenas e aclimadas) : nomes vernáculos e nomes vulgares, classificação botânica, habitat, principais aplicações e propriedades : Amazônia brasileira III*. Companhia Editora Nacional.
- Rahman, A., & Jamila, M. (2016). Village of Chapai Nawabganj District, Bangladesh with Emphasis on Medicinal Plants. *Research in Plant Sciences*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.12691/plant-4-1-1>.
- Ricardo, L. M., Paula-Souza, J. de, Andrade, A., & Brandão, M. G. L. (2017). Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(3), 388–400. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.01.002>.
- Samoisy, A. K., & Mahomoodally, F. (2015). Ethnopharmacological analysis of medicinal plants used against non-communicable diseases in Rodrigues Island, Indian Ocean. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 20–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.036>.
- Samoisy, A. K., & Mahomoodally, F. (2016). Ethnopharmacological appraisal of culturally important medicinal plants and polyherbal formulas used against communicable diseases in Rodrigues Island. *Journal of Ethnopharmacology*, 194, 803–818. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.041>.
- Selvamangai, G., & Bhaskar, A. (2012). GC–MS analysis of phytocomponents in the methanolic extract of *Eupatorium triplinerve*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), S1329–S1332. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(12\)60410-9](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(12)60410-9).
- Sharma, C., & Chetri, A. (2017). Documentation of traditional medicinal plants used by garo tribe in dimoria tribal belt of assam. *International Journal of Innovative in Science and Engineering*, 3(3), 299–306.
- Singh, A. (2012). Phytomedicinal investigation for antimicrobials based on chemical and biological properties of herbal medicines: An overview. *Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science*, 1(7), 405–424.
- Soplin, S. P., Millones, E. A., Campos, J. L. A., Deza, L. G., Ríos, E. J., Sánchez, I. B., & Benítez, M. R. (1996). *Perú: Informe Nacional para la Conferencia Técnica Internacional de la FAO sobre los Recursos Fitogenéticos (Leipzig, 1996)*. Internal report.
- Sreekeesoon, D. P., & Mahomoodally, M. F. (2014). Ethnopharmacological analysis of medicinal plants and animals used in the treatment and management of pain in Mauritius. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 181–200. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.030>.
- Sugumar, N., Karthikeyan, S., & Gowdhami, T. (2015). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil from *Eupatorium triplinerve* Vahl. aerial parts. *International Letters of Natural Sciences*, 4, 14–21.
- Taillé, J., Patché, J., Veeren, B., & Gonthier, M.-P. (2021). Condição hiperglicêmica causa alterações pró-inflamatórias e de permeabilidade associadas ao recrutamento de monócitos e vias desreguladas de NFκB/PPARγ em células endoteliais cerebrais: evidências de absorção de polifenóis e efeito protetor. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares*, 22 (3), 1385. MDPI AG. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031385>
- Tareau, M. A., Palisse, M., & Odonne, G. (2017). As vivid as a weed... Medicinal and cosmetic plant uses amongst the urban youth in French Guiana. *Journal*

of *Ethnopharmacology*, 203, 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.031>.

Taylor, L. (2006). *Technical Data Report for Ayapana (Ayapana triplinervis)*.

Teodoro Agapito F, & Sung, I. (2003). *Fitomedicina: 1100 plantas medicinales*. Editorial Isabel.

Trang, N., Dung, N., Phuong, L., Wanner, M., & Koomen, G. (1992). The <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy of ayapin isolated from *Eupatorium ayapana* Vent. from Vietnam, Tap Chi Ho' a Hoc. *Journal of Chemistry*, 30, 62–63.

Trang, N., Wanner, M., Phuong, L. V., Koomen, G., & Dung, N. (1993). Thymoquinone from *Eupatorium ayapana*. *Planta Medica*, 59(01), 99–99. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959619>.

Uddin, M. Z., Hassan, M. A., & Sultana, M. (1970). Ethnobotanical survey of medicinal plants in Phulbari Upazila of Dinajpur District, Bangladesh. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy*, 13(1), 63–68. <https://doi.org/10.3329/bjpt.v13i1.596>.

Unnikrishnan, P. K., Varughese, T., Sreedhar, S., Balan, N., Balachandran, I., & Rema Shree, A. B. (2014). Study on *Eupatorium triplinerve* Vahl from South India, A Rich Source for Thymohydroquinone dimethylether and its Antimicrobial Activity. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17(4), 652–657. <https://doi.org/10.1080/0972060x.2014.914000>.

Vásquez, S. P. F., Mendonça, M. S. de, & Noda, S. do N. (2014). Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do Município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. *Acta Amazonica*, 44(4), 457–472. <https://doi.org/10.1590/1809-4392201400423>.

Vieira, L. S. (1992). *Fitoterapia da Amazonia: manual das plantas medicinais: a farmacia de Deus*. Editora Agronomica Ceres.