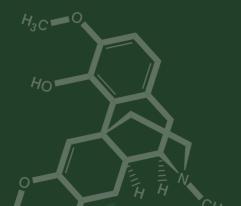


De 1988 até 2020

José Maria Barbosa Filho Natanael Teles Ramos de Lima João Batista de Oliveira Liane Franco Barros Mangueira Margareth de Fátima F. Melo Diniz Márcia Regina Piuvezam







UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

Reitor

VALDINEY VELOSO GOUVEIA

Vice-reitora
LIANA FILGUEIRA ALBUOUEROUE

Pró-Reitor PRPGGUILHERME ATAÍDE DIAS



Diretor

REINALDO FARIAS PAIVA DE LUCENA

Chefe de produção

JOSÉ AUGUSTO DOS SANTOS FILHO

Conselho editorial

Adailson Pereira de Souza (Ciências Agrárias)
Eliana Vasconcelos da Silva Esvael (Linguística, Letras e Artes)
Fabiana Sena da Silva (Interdisciplinar)
Gisele Rocha Côrtes (Ciências Sociais Aplicadas)
Ilda Antonieta Salata Toscano (Ciências Exatas e da Terra)
Luana Rodrigues de Almeida (Ciências da Saúde)
Maria de Lourdes Barreto Gomes (Engenharias)
Maria Patrícia Lopes Goldfarb (Ciências Humanas)
Maria Regina Vasconcelos Barbosa (Ciências Biológicas)

Conselho científico

Maria Aurora Cuevas-Cerveró (Universidad Complutense Madrid/ES) José Miguel de Abreu (UC/PT) Joan Manuel Rodriguez Diaz (Universidade Técnica de Manabí/EC)

> José Manuel Peixoto Caldas (USP/SP) Letícia Palazzi Perez (Unesp/Marília/SP)

> Anete Roese (PUC Minas/MG)

Rosângela Rodrigues Borges (UNIFAL/MG)

Silvana Aparecida Borsetti Gregorio Vidotti (Unesp/Marília/SP)

Leilah Santiago Bufrem (UFPR/PR)

Marta Maria Leone Lima (UNEB/BA)

Lia Machado Fiuza Fialho (UECE/CE)

Valdonilson Barbosa dos Santos (UFCG/PB)

Editora filiada à:



das Editoras Universitárias

José Maria Barbosa Filho
Natanael Teles Ramos de Lima
João Batista de Oliveira
Liane Franco Barros Mangueira
Margareth de Fátima F. Melo Diniz
Márcia Regina Piuvezam
Organizadores

Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) Milona

De 1988 até 2020

João Pessoa Editora UFPB 2020

Direitos autorais 2020 – Editora UFPB Efetuado o Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme a Lei nº 10.994, de 14 de dezembro de 2004.

Todos os direitos reservados à Editora UFPB

É proibida a reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio. A violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610/1998) é crime estabelecido no artigo 184 do Código Penal.

O conteúdo desta publicação é de inteira responsabilidade do autor.

Projeto Gráfico Editora UFPB

Catalogação na publicação Seção de Catalogação e Classificação

C579 Cissampelos sympodialis Eichl (Menispermaceae) Milona: de 1988 até 2020 / José Maria Barbosa Filho... [et al.], organizadores. -

João Pessoa: Editora UFPB, 2020.

130 p.: il.

E-book

Formato: PDF

Requisito do sistema: Adobe Acrobat Reader

ISBN: 978-65-5942-049-0

1. Farmacologia. 2. Cissampelos sympodialis. 3. Milona. 4. Aparelho respiratório – Doenças. 5. Anti-inflamatório. I. Barbosa Filho, José Maria. II. Lima, Natanael Teles Ramos de. III. Oliveira, João Batista de. IV. Mangueira, Liane Franco Barros. V. Diniz, Margareth de Fátima F. Melo. VI. Piuvezam, Márcia Regina. VII. Título.

UFPB/BC

CDU 615

Livro aprovado para publicação através do Edital № 01/2020/Editora Universitária/UFPB - Programa de Publicação de E-books.

EDITORA UFPB

Cidade Universitária, Campus I, Prédio da editora Universitária, s/n João Pessoa – PB. • CEP 58.051-970

> http://www.editora.ufpb.br E-mail: editora@ufpb.br Fone: (83) 3216-7147

Sumário

Agradecimentos	10
RESUMO	20
RESUMO GRÁFICO	22
DISSERTAÇÕES E TESES	23
TCC	44
ARTIGOS CIENTÍFICOS	47
CAPÍTULOS DE LIVROS	69
DEPÓSITOS DE PEDIDOS NACIONAIS DE PATENTE	73
PREMIAÇÃO	78
VÍDEOS DISPONÍVEIS NO <i>YOUTUBE</i> SOBRE MILONA, CIENTÍFICOS E NÃO CIENTÍFICOS	82
ENSAIOS CLÍNICOS COM A MILONA	84
CONSTITUINTES QUÍMICOS DA MILONA	87
COLABORAÇÕES COM INSTITUIÇÕES FORA.	89
DO ESTADO DA PARAÍBA	89
MILONA COMO VEGETAL	94
SÍMBOLO DO ESTADO DA PARAÍBA	94
RECANTO DA MILONA	95
IMPACTOS DO ESTUDO DA MILONA	97

HOT RESEARCH – O QUE HÁ DE MAIS	
RECENTE?	99
CONSIDERAÇÕES FINAIS 1	118

Apresentação

Quando nossa pós-graduação foi criada em 1978 com apenas o mestrado, se denominava CURSO DE MESTRADO EM NATURAIS. Já caráter PRODUTOS nasceu com um multidisciplinar, isto é, nossos discentes tinham. obrigatoriamente, formação em duas áreas e portanto, dois orientadores, um(a) na área de concentração Farmacoquímica e outro(a) na área de Farmacologia. O tempo entre a entrada do aluno, finalização dos créditos, parte experimental do trabalho e a defesa de Mestrado nunca ocorria antes dos três anos. Em 1998, vinte anos mais tarde, foi ampliado para o Doutorado e passou a se chamar PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS (PgPNSB) que perdura até os dias atuais. Mas com as novas exigências da CAPES fixando o tempo para conclusão da Dissertação em 24 meses e da Tese em 48 meses, os alunos, ao ingressarem na pósgraduação, tinham que optar por uma das duas áreas de concentração – Farmacoquímica ou Farmacologia consequentemente apenas um orientador da área escolhida.

A **Milona** chegou a nossa pós-graduação em **1988** pelas mãos da Profa. **Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz** que a trouxe de Souza/PB, Brasil. Foi apresentada ao corpo de orientadores como uma "planta milagrosa" para aqueles que dela faziam uso para doenças relacionadas ao aparelho respiratório.

O primeiro trabalho desenvolvido com a Milona teve início nesse mesmo ano (1988), não foi de Mestrado nem de Doutorado, tratou-se de uma Bolsa de Aperfeiçoamento do CNPq (Processo No. 820018/87-2/BF) — hoje não existe mais essa modalidade — executado pelo bolsista Petrônio Filgueiras de Athayde Filho com o título "Contribuição ao estudo químico de Cissampelos sympodialis (Menispermaceae)", sob a orientação do Prof. José Maria Barbosa Filho. A Bolsa encerrouse em 1989. Petrônio Filho passou na seleção de mestrado e resolveu continuar seus estudos sob a orientação do Prof. Joseph Miller num outro tema.

O aluno que deu continuidade ao Projeto da Milona em nível de Mestrado foi o discente **Steyner de Franca Cortes** que no período entre **1989 a 1992,** desenvolveu o trabalho intitulado

"Ação espasmolítica de warifteina, um alcaloide bisbenzilisoquinolinico isolado de Cissampelos sympodialis Eichl", sob a orientação dos Professores George Thomas (Farmacologia) e José Maria Barbosa Filho (Farmacoquímica). Esse trabalho pode ser considerado o marco onde o uso antiasmático desta planta foi mostrado com bases científicas, tanto do ponto de vista farmacológico como químico. As pesquisas continuaram até os dias de hoje, conforme mostram os trabalhos posteriores.

Agradecimentos

Os nomes citados abaixo referem as suas contribuições para o conhecimento científico da planta Cissampelos sympodialis (Milona), quer seja como autor ou co-autor, orientador de teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, artigos científicos publicados em revistas nacional e/ou internacional, capítulos de livro, pedidos de depósito de patente, etc, contribuições estas que, pelo link. URL e/ou referência fornecida o interessado poderá acessar a obra completa. A natureza e a ciência agradecem a todos abaixo relacionados que colaboraram para o conhecimento botânico-químico-farmacológico da milona (Cissampelos sympodialis). Neste documento ficaram de fora as Comunicações em Congressos por se tratar, como o próprio nome indica, de uma "Comunicação", um resultado fracionado, na maioria das vezes de difícil acesso até mesmo ao "Resumo".

Ayala Nara Pereira GOMES

Bartira ROSSI-BERGMANN

Bernardo Boris VARGAFTIG

Berta Lúcia Pinheiro KLÜPPEL

Bianka Marcia do Nascimento XAVIER

Branco MENDES

Caliandra Maria Bezerra Luna LIMA

Camila Alexandrina FIGUEIREDO

Camila Carolina de M. Patrício SANTOS

Célio Geraldo FREIRE-DE-LIMA

Celso Amorim CÂMARA

Christianne BANDEIRA-MELO

Cícero Flávio Soares ARAGÃO

Cinthia Rodrigues MELO

Cíntia da Silva MELLO

Cintia Ferreira MARINHO

Claire Fernandes KUBELKA

Cláudio Roberto BEZERRA-SANTOS

Clidenor Cândido de ARAÚJO

Cynthia Dias RAYOL

Damião Pergentino de SOUSA

Daniel Marcelo Silva MAGALHÃES

Daniela Sales NAVARRO

Darízy F. SILVA

Dayane Barros MANGUEIRA

Débora DECOTÉ-RICARDO

Eduardo de Jesus OLIVEIRA

Eliete Cavalcanti da SILVA

Elisângela Cláudia Alves de OLIVEIRA

Elvira M. SARAIVA

Emidio Vasconcelos L. da CUNHA

Eugene NALIVAIKO

Evgeny BONDARENKO

Fábio Santos SOUZA

Fagner Carvalho LEITE

Filomena Maria Perrella BALESTIERI

Flavia Danniele Frota MACHADO

Flávia M. M. AMARAL

Flávia Negromonte SOUTO-MAIOR

Francisco Allysson A. Ferreira GADELHA

Francisco Jaime B. MENDONÇA-JÚNIOR

Frederico F. RIBEIRO

Gardenia Carmen Gadelha MILITÃO

George THOMAS

Geraldo Gonçalves de ALMEIDA FILHO

Giciane Carvalho VIEIRA

Gildeci Alves de LIRA

Hamilton M. ISHIKI

Heitor S. SOUZA

Hermann Ferreira COSTA

Hilzeth de Luna Freire PESSOA

Horacinna Maria de M. CAVALCANTE

Hosana Bandeira dos SANTOS

Hugo Claire de CASTRO-FARIA-NETO

Igor Rafael Praxedes de SALES

Ingrid C. A. R. MELO

Ionaldo José Lima Diniz BASÍLIO

Isac Almeida de MEDEIROS

Islania Giselia Albuquerque ARAÚJO

J. W. E. VERAS

Jacicarlos Lima de ALENCAR

Jader Santos CRUZ

Jaime RIBEIRO FILHO

James ALEXANDER

Jay C. HORVAT

José Crispim DUARTE

José Maria BARBOSA-FILHO

Josean Fechine TAVARES

Josenilson Feitosa de LIMA

Josué do Amaral RAMALHO

Júlia Beatriz Pereira de SOUZA

Juliana C. MONTEIRO

Juliana Dutra Barbosa da ROCHA

Kardilandia Mendes de OLIVEIRA

Karina Carla de Paula MEDEIROS

Karina Chagas FLORÊNCIO

Karla Renata Freire MEIRA

Karla Roberta Ramos Almeida SANTOS

Karla Valéria BATISTA-LIMA

Karla Valéria Batista MARTINS

Keina Maciele Campos DOURADO

Laércia Karla D. Paiva FERREIRA

Lain Carlos Pontes de CARVALHO

Laise Cedraz PINTO

Larissa Adilis Maria Paiva FERREIRA

Larissa Rodrigues SILVA

Leônia Maria BATISTA

Liane Franco Barros MANGUEIRA

Lígia Maria Torres PEÇANHA

Luciana da Silva Nunes RAMALHO

Luciana B. ARRUDA

Luciana Gomes FIALHO

Luciana SCOTTI

Lucimara Mariano de ANDRADE

Lucindo José QUINTANS-JÚNIOR

Luiz Henrique Agra CAVALCANTE-SILVA

Luiza Morais de MATOS

Luiza Toscano Dias RODRIGUES

Lupicínio Farias TORRES

M. N. TRINDADE

M. SELAK

Madge F. FECHINE

Magna Suzana ALEXANDRE-MOREIRA

Mara Zélia de ALMEIDA

Marcela HAUN

Marcello N. G. QUEIROGA

Marcelo Sobral da SILVA

Márcia Regina PIUVEZAM

Marco Aurélio MARTINS

Marcos A. MORAIS

Marcus Tullius SCOTTI

Margareth de Fátima Formiga Melo DINIZ

Maria Angélica Satyro GOMES

Maria Auxiliadora L. CUNHA

Maria de Fátima AGRA

Maria Regina de FREITAS

Marianna Vieira Barreto SILVA

Maria Salete T. de ARAÚJO

Marie BACHELET

Mateus Feitosa ALVES

Matheus Marley Bezerra PESSOA

Mayara Barbalho FELIX

Michelline V. M. NEVES

Momtchilo RUSSO

Mônica M. ALMEIDA

Monique Emanuela F. Xavier BARROS

Nadja Azevedo CORREIA

Natanael Teles Ramos de LIMA

Neuza Maria ALCÂNTARA-NEVES

Niara Moura PORTO

P. M. HENSON

Paloma Lys MEDEIROS

Patricia Silva MELO

Patrícia Torres BOZZA

Paul A. KEIFER

Paulo Paes de ANDRADE

Paulo REDNER

Peter F. FREITAS

Petrônio Filgueiras de ATHAYDE FILHO

Philip M. HANSBRO

Prema M. NAIR

Priscilla Maria Pereira MACIEL

Rabindranath MUKHERJEE

Raimundo BRAZ-FILHO

Raimundo Fernandes de ARAÚJO-JÚNIOR

Raphaela Francelino NASCIMENTO

Raquel Mendes CORDEIRO

Regina Célia Bressan Queiroz FIGUEIREDO

Reinaldo Nóbrega de ALMEIDA

Reitan A. RIBEIRO

Renan Marinho BRAGA

Renata P. C. LIMA

Renato BARBOZA

Raquel F. PEREIRA

Rodrigo de Oliveira FORMIGA

Rogério Alexandre Nunes dos SANTOS

Rogério Wagner Borges VARELA

Ronaldo Rangel TRAVASSOS-JÚNIOR

Rubens Batista BENEDITO

Rui Oliveira MACEDO

Ryan Santos COSTA

Samara dos Santos SUZARTH

Sandra Rodrigues MASCARENHAS

Silene Leite de Sousa PIRES

Sílvia A. L. de MELO

Silvia Regina Batistuzzo de MEDEIROS

Sócrates Golzio dos SANTOS

Steyner de Franca CORTES

Sueli MENDONÇA-NETTO

Tânia Maria Sarmento da SILVA

Tatiane Oliveira TEIXEIRA

Temilce Simões de ASSIS

Teresinha Gonçalves SILVA

Thais Porto RIBEIRO

Thaline Daianne F. Alves de LIMA

Túlio Flávio Accioly de Lima e MOURA

Valdir de Andrade BRAGA

Valério Marcelo V. do NASCIMENTO

Ulisses G. LOPES

Virginia Soares LEMOS

Vitor Prates LORENZO

Walter Mendes de OLIVEIRA-JÚNIOR

Yuri Lima de BARROS

Xirley Pereira NUNES

RESUMO

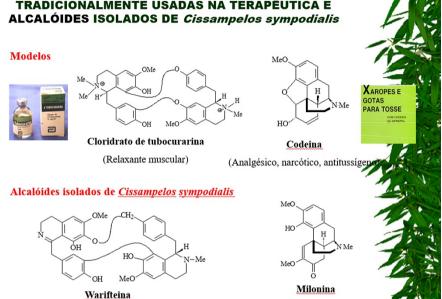


A espécie *Cissampelos sympodialis* Eichl. pertencente à família Menispermaceae é uma trepadeira conhecida popularmente como Milona, utilizada na medicina popular para o tratamento de doenças do aparelho respiratório associado a asma, tosse, bronquite e resfriado comum. Desta planta foram isolados vários alcalóides, dois deles a warifteina e milonina revelaram predominância de atividades farmacológicas que justificam o uso desta planta em processos anti-inflamatórios associados a asma.

A milona é uma das plantas mais estudadas pela equipe de pesquisadores da UFPB. Atualmente domesticada e cultivada no Horto de Plantas Medicinais do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/IPeFarM/UFPB. João Pessoa, PB, Brasil de onde partiram os resultados mostrados neste documento. Até o presente momento foram defendidas 41 teses e dissertações, quatro (4) trabalhos de conclusão de curso, 61 artigos científicos foram publicados em revistas nacionais e internacionais, oito (8) capítulos de livros, três (3) pedidos de depósito de patente, sete (7) vídeos disponibilizados no youtube e uma premiação. Todo esse respaldado conteúdo está por dezenas de estudos farmacológicos pré-clínicos, toxicológicos e clínicos nos mais diversos aspectos. A Milona é tão importante que se tornou vegetal símbolo do estado da Paraíba pela Lei nº 9.801, de 14 de junho de 2012, publicado no Diário Oficial. Na UFPB tem um "cantinho" denominado "Recanto da Milona" que está Instituto de Pesquisa localizado no em Fármacos Medicamentos.

RESUMO GRÁFICO

SEMELHANCA NA ESTRUTURA QUÍMICA DE DROGAS TRADICIONALMENTE USADAS NA TERAPÊUTICA E



DISSERTAÇÕES E TESES

O primeiro projeto de Pós-Graduação em nível de Mestrado com a Milona foi executado pelo Farmacêutico Steyner de Franca Cortes, iniciado em 1989 e defendido em 1992, conforme mostrado no item 1 abaixo. O primeiro projeto de Doutorado foi desenvolvido pela Profa. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, iniciado em 1998, conforme mostrado no item 6 e concluído no ano 2000. Até o presente já foram defendidas 24 Dissertações e 21 Teses sobre a Milona. Cada trabalho, quer seja em um nível ou em outro, avaliou um aspecto inédito da planta. Para acessar esses trabalhos de Dissertação e/ou Tese, que são de domínio público, é só clicar no URL (Uniform Resource Locator) que se refere ao endereço na internet no qual se encontra o material depositado.

 Steyner de Franca Cortes. Ação espasmolítica de warifteina, um alcaloide bisbenzilisoquinolinico isolado de Cissampelos sympodialis Eichl. 1992. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: **José Maria**

Barbosa Filho e George Thomas

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia em papel depositada na Biblioteca Central da UFPB

2. Maria Regina de Freitas. Alcalóides isolados das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl.: Elucidação estrutural de milonina, um novo alcaloide morfinandienônico, e estudo do mecanismo de ação de warifteina. 1994. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: José Maria Barbosa Filho e George Thomas URL: Nenhum registro encontrado na internet.

Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia

depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

 Jacicarlos Lima de Alencar. Isolamento e estudos das atividades relaxantes em musculatura lisa e esquelética de novos alcalóides de Cissampelos sympodialis Eichl. 1994. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: José Maria Barbosa Filho e George Thomas URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

4. Silene Leite de Sousa Pires. Avaliação da atividade cardiovascular de duas plantas do Nordeste brasileiro - estudo in vivo e in vitro. 1998. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Isac Almeida de Medeiros.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

 Karla Valéria Batista Martins. Estudo da atividade antiinflamatória de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) em diferentes modelos experimentais. 1999. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

6. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz. Ensaios toxicológicos pré-clínicos com as folhas de Cissampelos sympodialis Eichl (Menispermaceae). 2000. Tese de Doutorado em Produtos Naturais E Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Isac Almeida de Medeiros

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

 Gildeci Alves de Lira. Novos alcalóides de Cissampelos sympodialis (Menispermaceae). 2001. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal Da Paraíba. Orientador: **Emidio**Vasconcelos Leitão da Cunha

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

- 8. Rogério Alexandre Nunes dos Santos. Efeito do extrato das folhas de Cissampelos sympodialis e do alcalóide warifteína em modelos experimentais de leishmaniose cutânea. 2001. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Filomena Maria Perrella Balestieri. URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB
- Cícero Flávio Soares Aragão. Desenvolvimento de metodologias analíticas para padronização de extratos de Cissampelos sympodialis Eichl. (Milona). 2002. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos -

Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Rui Oliveira Macedo.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

10. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos. Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) inibe produção de imunoglobulina-E (IgE) e proliferação celular em modelo experimental de asma. 2002. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

11. **Flávia Negromonte Souto Maior**. Efeito do tratamento com o extrato hidroalcoolico da *Cissampelos sympodialis*Eichl. durante a prenhez de ratas, sobre o desenvolvimento e comportamento da prole. **2002**.

Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Reinaldo Nóbrega de Almeida.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

12. Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante. Atividade espasmolítica e citotoxicidade de milonina - um novo alcalóide obtido das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. 2003. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

 Júlia Beatriz Pereira de Souza. Desenvolvimento de metodologias analíticas para padronização biológica de extratos de Cissampelo sympodialis Eichl. (Milona). 2003. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal Da Paraíba.

Orientador: Rui Oliveira Macedo.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

- 14. Eliete Cavalcanti da Silva. Expressão diferenciada de genes de Leishmania chagasi em presença de warifteína: Uma abordagem genômica. 2004. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam **URL:** https://sigarg.ufpb.br/arquivos/201602402808042138263509824 5bcc9/tese_Eliete.pdf
- 15. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos. Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) inibe reação de anafilático, recrutamento e choque ativação de

leucócitos em modelo de pleurisia e inflamação pulmonar alérgica. 2006. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam url: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

16. Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante. Estudos adicionais (in vitro e in vivo) da atividade cardiovascular da milonina - um alcalóide isolado das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. em ratos. 2007. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Isac Almeida de Medeiros

URL: http://livros01.livrosgratis.com.br/cp100850.pdf

17. Herman Ferreira Costa. Warifteina, alcalóide bisbenzilisoquinolínco, inibe reações de hipersensibilidade imediata em modelo experimental de

alergia. **2007**. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da

Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

18. Alexsandro Fernades Marinho. Desenvolvimento e validação de método analítico para quantificação de warifteina em extratos de Cissampelos sympodialis Eichl. (Milona). Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Eduardo de Jesus Oliveira

URL:

http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp100670.pdf

 Walter Mendes de Oliveira Júnior. Avaliação do efeito antinociceptivo central do extrato hidroalcoólico de folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. 2007. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Reinaldo Nóbrega de Almeida

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

20. Ápio Cláudio de Lima Assis. Avaliação das ações vasculares induzidas por warifteína em rato: Estudos In vitro. 2008.
Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos Instituição de Ensino: Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Isac Almeida de Medeiros

URL:

http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp100656.pdf

21. Giciane Carvalho Vieira. Efeito do tratamento por nebulização com o extrato hidroalcóolico das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) em camundongos Balb/C sensibilizados com ovalbumina.

2008. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e

Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Márcia Regina Piuvezam

URL:

http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/c

p100748.pdf

22. Daniel Marcelo Silva Magalhães. Efeitos do extrato de

Cissampelos sympodialis Eichl. em ratos submetidos à

hipertensão pulmonar induzida pela monocrotalina.

2009. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e

Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Isac Almeida de Medeiros

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/6847

23. **Geraldo Gonçalves de Almeida Filho**. Investigação da

atividade citotóxica e genotóxica de Cissampelos

sympodialis Eichl. (Menispermaceae). **2010**. Dissertação

de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

- Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Hilzeth de Luna Freire Pessoa

`URL: Nenhum registro encontrado na internet.

Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia
depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

- 24. Lupicínio Farias Torres. Tratamento de osteoartrite experimental com extrato hidro alcoólico de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae). 2010. Tese de Doutorado em Produtos Naturais E Sintéticos Bioativos Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Margareth de Fátima Formiga de Melo Diniz.
 - URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB
- 25. Alexsandro Fernades Marinho. Caracterização dos marcadores, desenvolvimento e validação de método analítico aplicado ao estudo de sazonalidade e identificação de novos alcalóides de Cissampelos

sympodialis. **2011**. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos -Universidade Federal da Paraíba. Orientador: **José Maria Barbosa Filho URL**:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/7516

26. Maria Angélica Satyro Gomes. Efeito da fração aquosa do extrato etanólico das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. e milonina sobre a função erétil de ratos. 2012. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Isac Almeida de Medeiros.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Central da UFPB

27. Antonileni Freire Duarte Medeiros Melo. Aplicação de cromatografia a líquido de alta eficiência preparativa para isolamento de alcaloides de *Cissampelos* sympodialis Eichl. e estudo de farmacocinética preliminar de warifteína. 2013. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Eduardo de Jesus Oliveira

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/co
nsultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConcl
usao.jsf?popup=true&id_trabalho=1455791

28. Giciane Carvalho Vieira. Análise celular e molecular do efeito da instilação nasal do extrato das folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae) e seus alcaloides no processo alérgico experimental. 2013. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/co
nsultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConcl
usao.jsf?popup=true&id_trabalho=365694

29. **Hermann Ferreira Costa**. Investigação do efeito antiinflamatório dos alcalóides warifteina e metil-warifteina de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) em

modelos de inflamação aguda e cronica. **2013**. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: **Márcia Regina Piuvezam**

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=130730

30. Aline Coutinho Cavalcanti. Obtenção de insumo farmacêutico a partir das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl e seu efeito sobre mediadores inflamatórios relevantes para a asma. 2014. Tese de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos - Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Eduardo de Jesus Oliveira

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=1084883

31. Ayala Nara Pereira Gomes. Fracionamento químico biomonitorado da fração aquosa do extrato etanólico das folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Milona). 2015.

Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Eduardo de Jesus Oliveira

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=4001703

32. Liane Franco Barros Mangueira. Ensaio clínico com o infuso folhas das de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae). 2015. Tese de Doutorado em Inovação Tecnológica Desenvolvimento e em Medicamentos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz. URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/co nsultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConcl usao.jsf?popup=true&id trabalho=3440330

33. Niara Moura Porto. Anatomia, taxonomia e espectroscopia de *Cissampelos* L. e uma caracterização da epiderme foliar das espécies de Menispermaceae ocorrentes no Brasil. 2015. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Maria de Fátima Agra

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.isf?popup=true&id_trabalho=3043738

34. Priscilla Maria Pereira Maciel. Efeito da fração aquosa de Cissampelos sympodialis Eichl. em artéria pulmonar de rato com hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina. 2015. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Isac Almeida de Medeiros

URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=2323456

35. Adriano Francisco Alves. Milonina, alcaloide de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermacea) inibe inflamação aguda mediada por mastócito. **2016**. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais E Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: **Márcia Regina Piuvezam**

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/8823/2/arquivototal.pdf

36. **Igor Rafael Praxedes de Sales**. Atividade antiulcerogênica de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) em modelos animais. **2016**. Dissertação de Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: **Leônia Maria Batista** URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/8807/2/arquivototal.pdf

37. Mateus Feitosa Alves. Avaliação do infuso das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. utilizando técnicas in silico, CL-EM/EM e toxicológicas. 2016. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz

URL: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConcl

38. Vitor Prates Lorenzo. Estudos in silico com alcaloides oriundos de produtos naturais. 2016. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Marcus Tullius Scotti

usao.jsf?popup=true&id trabalho=3992504

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/9516/
/2/arquivototal.pdf

39. **Larissa Rodrigues Silva**. Estudo da atividade do alcaloide milonina, em modelos experimentais de inflamação

aguda e dor. **2017**. Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Molecular -Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Márcia Regina Piuvezam

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/9417/2/arquivototal.pdf

- 40. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti. Avaliação dos alcaloides warifteina e metilwarifteina no modelo murino de CARAS (Síndrome da Asma e Rinite Alérgicas Combinadas). Inicio 2018. Dissertação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos Universidade Federal da Paraíba. Orientadora: Marcia Regina Piuvezam.
- 41. Natanael Teles Ramos de Lima. Contribuição ao conhecimento fitoquímico de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae). 2020. Dissertação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos Universidade Federal da Paraíba. Orientador: José Maria Barbosa Filho

TCC

No meio universitário TCC significa Trabalho de Conclusão de Curso a nível de graduação, não precisando ser inédito nem experimental, diferentemente de nossas Dissertações e Teses. Entretanto, um TCC deve ter um tema relevante para a área do conhecimento à qual o discente faz parte. Um TCC que não agregue valor à área do conhecimento torna-se irrelevante e facilmente esquecido. É importante que o tema escolhido tenha potencial de acrescentar valor à comunidade acadêmica e profissional da sua área. Que seja um tema para qual exista material de pesquisa suficiente: um TCC precisa, invariavelmente, conter uma base teórica em sua elaboração, e, para esta base, é necessário citar autores confiáveis que falem sobre o assunto. Um tema que tenha material dessa natureza escasso tende a ser mais trabalhoso e de menor qualidade.

 Adriano Francisco Alves. Estudo comparativo do efeito de warifteína e metil-warifteína, alcaloides de Cissamplelos sympodialis ECHL (Menispermaceae), no processo inflamatório agudo. 2014. TCC – Farmácia. Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Márcia Regina Piuvezam.

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/12345678 9/594/1/AFA22072014.pdf

2. **Igor Rafael Praxedes de Sales**. *Cissampelos sympodialis* Eichl.

(Menispermaceae): avaliação das atividades antimotilidade e antidiarreica in vivo. **2014**. TCC – Farmácia. Universidade Federal da Paraíba. Orientador:

Leônia Maria Batista

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/12345678 9/602/1/IRPS22072014.pdf 3. Yuri Lima de Barros. Aplicação da espectroscopia de absorção no UV-Visível e infravermelho na caracterização de Cissampelos sympodialis Eichl. e Cissampelos glaberrima A. St. Hil., espécies de importância medicinal. 2015. TCC – Farmácia. Universidade Federal da Paraíba. Orientador: lonaldo José Lima Diniz Basílio.

URL:

https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/12345678 9/950/1/YLB18052015.pdf

fcaro César Soares de Menezes. Avaliação de três preparações das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) no modelo experimental de lesão pulmonar aguda induzida por lipopolissacarídeo (LPS).
 2018. TCC – Medicina, Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Marcia Regina Piuvezam

URL: Cópia depositada na Biblioteca do Centro de Ciências Medicas da UFPB

ARTIGOS CIENTÍFICOS

Em três décadas de pesquisas com a Milona foram publicadas seis seis dezenas de artigos científicos em revistas nacionais (20) e internacionais (41). Cada trabalho desse aborda um aspecto diferente e inédito a respeito da planta Milona. Os três primeiros artigos foram publicados em 1995 nas revistas Phytochemistry e Phytotherapy Research. Um deles descreveu a identificação da Milonina, um alcaloide inédito com o esqueleto químico morfinânico (semelhante a morfina, codeína), cujo nome foi uma homenagem ao nome vulgar da planta Milona. O artigo de número nove (9), listado abaixo, foi o precursor dos estudos seguintes que focaram e focam desvendar as atividades anti-inflamatória e imunomoduladora da planta (extratos das folhas e seus compostos isolados, warifteina, metilwarifteina e milonina). Em adição, foi também esse trabalho que instigou os pesquisadores a testar a planta em modelos experimentais que mimetizam a asma em humanos.

- Freitas, M.R.; Alencar, J.L.; Cunha, E.V.L.; Barbosa-Filho, J.M. Milonine, an 8,14-dihydromorphynandienone alkaloid from leaves of *Cissampelos sympodialis*. Phytochemistry, v. 40, p. 1553, 1995.
- 2. Thomas, G.; Araújo, C.C.; Agra, M.F.; Diniz, M.F.F.M.; Bachelet, M.; Vargafting, B.B. Preliminary studies on the hydroalcoholic extract of the root of *Cissampelossympodialis* Eichl in guinea-pig tracheal strips and bronchoalveolar leukocytes. **Phytotherapy Research**, v. 9, p. 473-477, 1995.
- Cortês, S.F.; Alencar, J.L.; Thomas, G.; Barbosa-Filho, J.M.
 Spasmolytic actions of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the root bark of *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae).
 Phytoterapy Research, v. 9, p. 579-583, 1995.
- 4. Freitas, M.R.; Cortês, S.F.; Thomas, G.; Barbosa-Filho, J.M. Modification of Ca++ metabolism in the rabbit aorta as a

mechanism of spasmolytic action of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the leaves of *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 48, p. 332-336, 1996.

- Barbosa-Filho, J.M.; Agra, M.F.; Thomas, G. Botanical, chemical and pharmacological investigation on Cissampelos species from Paraiba (Brazil). Ciência e Cultura Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science, v. 49, p. 386-394, 1997.
- Thomas, G.; Araújo, C.C.; Duarte, J.C.; Souza, D.P.
 Bronchodilator activity of an ethanol extract of the leaves
 of Cissampelos sympodialis in the guinea pig.
 Phytomedicine, v. 4, p. 233, 1997.
- 7. Medeiros, I.A.; Pires, S.L.S.; Almeida, R.N.; Thomas, G. Cardiovascular effects of an aqueous fraction of the ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* in the rat. **Phytomedicine** v. 5, 97, 1998.

- Almeida, R.N.; Navarro, D.S.; Assis, T.S.; Medeiros, I.A.; Thomas, G. Antidepressant effect of an ethanolic extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* in rats and mice.
 Journal of Ethnopharmacology v. 63, p. 247, 1998.
- Piuvezam, M.R.; Peçanha, L.M.T.; Alexandre, J.; Thomas, G.
 Cissampelos sympodialis Eichl leaf extract increases the
 production of IL-10 by concanavalin-A-treated BALB/C
 spleen cells. Journal of Ethnopharmacology v. 67, p. 93 101, 1999.
- 10. Thomas, G.; Selak, M.; Henson, P.M. Effects of the aqueous fraction of the ethanol extract of the leaves of Cissampelos sympodialis in human neutrophils. Phytotherapy Research v. 13, p. 9, 1999.
- 11. Freitas, M.R.; Lemos, V.S.; Thomas, G.; Medeiros, I.A.; Côrtes, S.F. Mechanisms of the contractile effect of the

hydroalcoholic extract of *Cissampelos sympodialis* in the rat aorta. **Phytomedicine** v. 7, p. 63, 2000.

- Batista-Lima, K.V., Ribeiro, R.A., Balestieri, F.M.P., Thomas,
 G., Piuvezam, M.R. Anti-inflammatory activity of Cissampelos sympodialis (Menispermaceae) leaf extract.
 Acta Farmacêutica Bonaerense, v. 20, p. 275-279, 2001.
- 13. Aragão, C.F.S.; Barbosa-Filho, J.M.; Macêdo, R.O. Thermal characterization of warifteine by means of TG and a DSC photovisual system. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 64, p. 185-191, 2001.
- 14. Lira, G.A.; Andrade, L.M.; Florêncio, K.C.; Silva, M.S.; Barbosa-Filho, J.M.; Cunha, E.V.L. Roraimine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Cissampelos sympodialis* roots. Fitoterapia, v. 73, p. 356-358, 2002.
- Aragão, C.F.S.; Souza, F.S.; Veras, J.W.E.; Barbosa Filho, J.M.;
 Macêdo, R.O. Aplicação da termogravimetria (TG) no

controle de qualidade da milona (*Cissampelos sympodialis* Eichl.) Menispermaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 60-61, 2002.

- 16. Diniz, M.F.F.M.; Santos, H.B.; Cunha, M.A.L.; Duarte, J.C.; Morais, M.A.; Medeiros, I.A. Subacute toxicology studies on the aqueous fraction of the ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae) in dogs. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 12, p. 87-89, 2002.
- 17. Alexandre-Moreira, M.S.A.; Lima, C.G.F.; Trindade, M.N.; Faria-Neto, H.C.C.; Piuvezam, M.R.; Peçanha, L.M.T. Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) leaf extract induces an IL-10-dependent inhibition Trypanosoma cruzy kiling by macrophages. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 36, p. 199-205, 2003.

- 18. Alexandre-Moreira, M.S.A.; Piuvezam, M.R.; Peçanha, L.M.T. Modulation of B lymphocyte function by the aqueous fraction from *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae). Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 36, p. 1511-1522, 2003.
- 19. Mukherjee, R.; Keifer, P.A. Warifteine and methylwarifteine:

 1H and 13C assignments by two-dimensional NMR spectroscopy. Magnetic Resonance in Chemistry, v. 41, p. 213-218, 2003.
- 20. Melo, P.S; Cavalcante, H.M.M.; Barbosa-Filho, J.M.; Diniz, M.F.F.M.; Medeiros, I.A.; Haun, M. Warifteine and milonine, alkaloids isolated from *Cissampelos sympodialis* Eichl: cytotoxicity on rat hepatocyte culture and in V79 cells. **Toxicology Letters**, v. 142, p. 143-151, 2003.
- 21. Bezerra-Santos, C.R.; Balestieri, F.M.P.; Rossi-Bergmann, B.;
 Pecanha, L.M.T.; Piuvezam, M.R. *Cissampelos*

sympodialis Eichl. (Menispermaceae): oral treatment decreases IgE levels and induces a Th1-skewed cytokine production in ovalbumin-sensitized mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 95, p. 191-197, 2004.

- 22. Diniz, M.F.F.M.; Melo, A.F.M.; Santos, H.B.S.; Castelo Branco, M.V.B.; Medeiros, I.A. Ensaios toxicológicos pré-clínicos agudos com as folhas de *Cissampelos Sympodialis* Eichl em ratos. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 8, p. 135-142, 2004.
- 23. Almeida, R.N.; Diniz, M.F.F.M.; Medeiros, I.A.; Quintans-Junior, L.J.; Navarro, D.S.; Falcão, A.C.G.M.; Duarte, J.C.; Barbosa- Filho, J.M. Anoretic and behavioral effects of chronic *Cissampelos sympodialis* treatment in female and male rats. **Phytotherapy Research**, v. 19, p.121-124, 2005.
- 24. Bezerra-Santos, C.R.; Peçanha, L.M.T.; Piuvezam, M.R. Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae)

inhibits anaphylactic shock reaction in murine allergic model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 287-291, 2005.

- 25. Bezerra-Santos, C.R.; Vieira-de-Abreu, A.; Barbosa-Filho, J.M.; Bandeira-Melo, C.; Piuvezam, M.R.; Bozza, P.T. Antiallergic properties of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine. International Immunopharmacology, v. 6, p. 1152-1160, 2006.
- 26. Costa, H.F.; Bezerra-Santos, C.R.; Barbosa-Filho, J.M.; Martins, M.A.; Piuvezam, M.R. Warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, decreases immediate allergic and thermal hyperalgesic reactions in sensitized animals. International Immunopharmacology, v. 8, p. 519-525, 2008.
- 27. Porto, N.M.; Basilio, I.J.L.D.; Agra, M.F.; Pharmacobotanical study of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl.

(Menispermaceae). Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, p. 102-107, 2008.

- 28. Mendonca-Netto, S.; Varela, R.W.B.; Fechine, M.E.; Queiroga, M.N.G.; Souto-Maior, F.N.; Almeida, R.N. Antidepressant effects of total tertiary alkaloid fraction of *Cissampelos sympodialis* Eichler in rodents. **Revista** Brasileira de Farmacognosia, v. 18, p. 165-169, 2008
- 29. Torres, L.; Farias, J.; Lima, T.; De-Souza, F.B.; Ramalho, J.; Moraes, L.; Diniz, M.F.F.M. Tratamento da Osteoartrose Experimental em Joelhos de Ratos com Extrato Hidroalcoólico de Cisampelos sympodialis Eichl. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v.13, p. 26-32, 2009.
 - 30. Cerqueira-Lima, A.T.; Alcântara-Neves, N.M.; Pontes de Carvalho, L.C.; Costa, R.S.; Barbosa-Filho, J.M.; Piuvezam, M.R.; Momtchilo, R.; Barboza, R.; Oliveira, E.J.; Marinho, A.; Figueiredo, C.A. Effects of *Cissampelos sympodialis* Eichl. and its alkaloid, warifteine, in an experimental

model of respiratory allergy to *Blomia tropicalis*. **Current Drug Targets**, v. 11, p. 1458-1467, 2010.

- 31. Rocha, J.D.B.; Decoté-Ricardo, D.; Redner, P.; Lopes, U.G.; Barbosa-Filho, J.M.; Piuvezam, M.R.; Arruda, L.B.; Peçanha, L.M.T. Inhibitory effect of the alkaloid warifteine purified from *Cissampelos sympodialis* on B lymphocyte function in vitro and in vivo. **Planta Medica**, v. 76, p. 325-330, 2010.
- 32. Mangueira, L.F.; Braz, A.S.; Mangueira, D.B.; Diniz, M.F.F.M.
 A ação do *Cissampelos sympodialis* Eichl: uma perspectiva para o tratamento da asma. Revista
 Brasileira de Ciências da Saúde, v. 14, p. 77-86, 2010
- 33. Cavalcante, H.M.M.; Ribeiro, T.P.; Silva, D.F.; Nunes, X.P.; Barbosa-Filho, J.M.; Diniz, M.F.F.M.; Correia, N.A.; Braga, V.A.; Medeiros, I.A. Cardiovascular effects elicited by milonine, a new 8,14-dihydromorphinandienone

alkaloid. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 108, p. 122-130, 2011.

- 34. Oliveira-Júnior, W.M.; Benedito, R.B.; Santos, C.C.D.P.; Rodrigues, L.T.D.; Marinho, A.F.; Morais, L.C.S.L.; Diniz, M.F.F.M.; Almeida, R.N. Analgesic effect of hydroalcoholic extract of *Cissampelos sympodialis* Eichl leaves. Boletin Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas, v. 10, p. 333-337-444, 2011.
- 35. Bezerra-Santos, C.R.; Vieira-De-Abreu, A.; Vieira, G.C.; Filho, J.R.; Barbosa-Filho, J.M.; Pires, A.L.; Martins, M.A.; Souza, H.S.; Bandeira-Melo, C.; Bozza, P.T.; Piuvezam, M.R. Effectiveness of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine in airway hyperreactivity and lung remodeling in a mouse model of asthma. **International Immunopharmacology**, v. 13, p. 148-155, 2012.
- 36. Marinho, A.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Oliveira, E.J. A validated method for the simultaneous quantitation of bioactive

alkaloid markers in the leaf ethanolic extract of *Cissampelos sympodialis* Eichl.: A phenological variation study. **Phytochemical Analysis**, v. 23, p. 426-432, 2012.

- 37. Silva, E.C.; Rayol, C.D.; Medeiros, P.L.; Figueiredo, R.C.B.Q.; Piuvezan, M.R.; Barbosa-Filho, J.M.; Marinho, A.F.; Silva, T.G.; Militão, G.C.G.; Cassilhas, A.P.P.; Andrade, P.P. Antileishmanial activity of warifteine: A bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae). The Scientific World Journal, v. 2012, Article ID 516408, 2012.
- 38. Assis, A.C.L.; Araújo, I.G.A.; Lima, R.P.C.; Almeida, M.M.; Marinho, A.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Cruz, J.S.; Silva, D.F.; Medeiros, I.A. Warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, induces relaxation by activating potassium channels in vascular myocytes. Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology, v. 40, p. 37-44, 2013.

- 39. Costa, H.F.; Leite, F.C.; Alves, A.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Santos, C.R.B.; Piuvezam, M.R. Managing murine food allergy with *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae) and its alkaloids. International Immunopharmacology, v. 17, p. 300-308, 2013.
- 40. Marinho, A.F.; Oliveira, E.J.; Tavares, J.F.; Braz-Filho, R.; Barbosa-Filho, J.M. 1H and 13C NMR assignments of two new isomeric bisbenzylisoquinoline alkaloids from Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae).
 Magnetic Resonance in Chemistry, v. 51, p. 312-315, 2013.
- 41. Vieira, G.C.; Lima, J.F.; Figueiredo, R.C.B.Q.; Mascarenhas, S.R.; Bezerra-Santos, C.R.; Piuvezam, M.R. Inhaled Cissampelos sympodialis down-regulates airway allergic reaction by reducing lung CD3+T Cells. Phytotherapy Research, v. 27, p. 916-925, 2013.

- 42. Cavalcanti, A.C.; Melo, I.C.A.R.; Medeiros, A.F.D.; Neves, M.V.M.; Pereira, A.N.; Oliveira, E.J. Studies with Cissampelos sympodialis: the search towards the scientific validation of a traditional Brazilian medicine used for the treatment of asthma. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 23, p. 527-541, 2013.
- 43. Lima, T.F.A.; Rocha, J.D.B.; Guimarães-Costa, A.B.; Barbosa-Filho, J.M.; Decoté-Ricardo, D.; Saraiva, E.M.; Arruda, L.B.; Piuvezam, M.R.; Peçanha, L.M.T. Warifteine, an alkaloid purified from *Cissampelos sympodialis*, Inhibits neutrophil migration in vitro and in vivo. Journal of Immunology Research, v. 2014, Article ID 752923, 2014.
- 44. Cavalcanti, A.C.; Gomes, A.N.P.; Porto, N.M.; Agra, M.F.; Moura, T.F.A.L.; Oliveira, E.J. Phamacognostic evaluation of *Cissampelos sympodialis* Eichl leaves. **South African Journal of Botany**, v. 93, p. 70-78, 2014.

- 45. Cerqueira-Lima, A.T.; Pinto, L.C.; Teixeira, T.O.; Suzarth, S.S.; Dourado, K.M.C.; Medeiros, K.C.P.; Piuvezam, M.R.; Pontes de Carvalho, L.C.; Alcantara-Neves, N.M.; Figueiredo, C. A.. Effects of *Cissampelos sympodialis* extract in a murine model of streptozotocin-induced diabetes. Autoimmune disessess and Therapeutic Approches, v. 1, Article 106, 2014.
- 46. Sales, I.R.P.; Machado, F.D.F.; Marinho, A.F.; Lúcio, A.S.S.C.; Barbosa-Filho, J.M.; Batista, L.M. *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae), a medicinal plant, presents antimotility and antidiarrheal activity in vivo.
 BMC - Complementary and Alternative Medicine, v. 15, p. 253, 2015.
- 47. Mangueira, L.F.B.; Ramalho, L.D.N.; Lira, A.B.; Ramalho, J.D.; Oliveira, K.M.; Torres, A.I.P.D.; Nascimento, V.M.V.; Lima, C.M.B.L.; Lira, A.B.; Aragão, C.F.S.; Diniz, M.F.F.M. Clinical safety evaluation of a tea containing *Cissampelos*

sympodialis in healthy volunteers. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, p. 491-498, 2015.

- 48. Leite, F.C.M.; Silva; F.C.; Marinho, C.F.; Lima, A.L.A; Barbosa Filho, J.M.; Kubelka, C.F.; Piuvezam, M.R. *Cissampelos sympodialis* has anti-viral effect inhibiting dengue non-structural viral protein-1 and pro-inflammatory mediators. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, p. 502-506, 2016.
- 49. Alves, M.F.; Scotti, M.T.; Felix, M.B.; Ishiki, H.M.; Melo, C.R.; Ribeiro, F.F.; Tavares, J.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Oliveira, K.M.; Paula, A.F.R.; Mendonça-Junior, F.J.B.; Scotti, L,; Paz, A.R.; Santos, S.G.; Diniz, M.F.F.M. In silico and in vivo toxicological evaluation of *Cissampelos sympodialis* secondary metabolites in *Rattus Norvegicus*. Current Drug Metabolism, v. 18, p. 566-576, 2017.
- 50. Alves, M.F.; Scotti, M.T.; Scotti, L.; Mendonça-Junior, F.J.B.;
 Barbosa-Filho, J.M.; Melo, S.A.L.; Santos, S.G.; Diniz,

M.F.F.M. Secondary metabolites from *Cissampelos*, a possible source for new leads with anti- inflammatory activity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 1629-1644, 2017.

- 51. Lorenzo, V.P.; Alves, M.F.; Scotti, L.; Santos, S.G.; Diniz, M.F.F.M.; Scotti, M.T. Computational chemistry study of natural alkaloids and homemade databank to predict inhibitory potential against key enzymes in neurodegenerative diseases. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 17, p. 2926-2934, 2017.
- 52. Silva, L.R.; Alves, A.F.; Cavalcante-Silva, L.H.A.; Braga, R.M.; Almeida, R.N.; Barbosa-Filho, J.M.; Piuvezam, M.R. Milonine, a morphinandienone alkaloid, has anti-inflammatory and analgesic effects by inhibiting TNF-alpha and IL-1 beta production. Inflammation, v. 40, p. 2074-2085, 2017.

- 53. Alves, A.F.; Vieira, G.C.; Gadelha, F.A.A.F.; Cavalcante-Silva, L.H.A.; Martins, M.A.; Barbosa-Filho, J.M.; Piuvezam, M.R. Milonine, an alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) inhibits histamine release of activated mast cells. *Inflammation*, v. 40, p. 2118-2128, 2017.
- 54. Leite, F.C.; Mello, C.S.; Fialho, L,G,; Marinho, C.F.; Lima, A.S.A.; Barbosa Filho, J.M.; Kubelka, C.F.; Piuvezam, M.R. Erratum in "Cissampelos sympodialis has anti-viral effect inhibiting dengue non-structural viral protein-1 and proinflammatory mediators" Rev. Bras. Farmacogn. 26 (2016) 502-506]. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 27, p. 272, 2017
- 55. Sales, I.R.P.; Formiga, R.O.; Machado, F.D.F.; Nascimento, R.F.; Pessoa, M.M.B.; Barros, M.E.F.X.; Vieira, G.C.; Gadelha, F.A.A.F.; Marinho, A.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Araújo-Júnior, R.F.; Antunes, A.A.; Batista, L.M. Cytoprotective, antioxidant and anti-inflammatory

mechanism related to antiulcer activity of *Cissampelos* sympodialis Eichl. in animal models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 222, p. 190-200, 2018.

- 56. Vieira, G.C.; Gadelha, F.A.A.F.; Pereira, R.F.; Ferreira, L.K.D.P.; Barbosa-Filho, J.M.; Bozza, P.T.; Piuvezam, M.R. Warifteine, an alkaloid of *Cissampelos sympodialis*, modulates allergic profile in a chronic allergic rhinitis model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, p. 50-56, 2018.
- 57. Alves, M.F.; Ferreira, L.A.M.P.; Gadelha, F.A.A.F.; Ferreira, L.K.D.P.; Felix, M.B.; Scotti, M.T.; Oliveira, K.M.; Santos, S.G.; Diniz, M.F.F.M. Toxicological evaluation in silico and in vivo of secondary metabolites of *Cissampelos sympodialis* in *Mus musculus* mice following inhalation, Natural Product Research, v. 33, p. 789-795, 2019.
- 58. Melo, I.C.A.R.; Souza, I.L.L.; Vasconcelos, L.H.C.; Scotti, M.T.; Silva, B.A.; Schripsema, J.; Fonseca, A.H.; Oliveira, E.J. Metabolomic fingerprinting of *Cissampelos sympodialis*

Eichler leaf extract and correlation with its spasmolytic activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 253, Article 112678, 2020.

- 59. Medeiros, T.D.; Pereira, A.T.; Silva, F.S.; Bortolin, R.H.; Taveira, K.V.M.; Abreu, B.J.G.A. Rezende, A.A.; Bezer, N. Ethanol extract of *Cissampelos sympodialis* ameliorates lung tissue damage in streptozotocin-induced diabetic rats. Brazilian Journal of Pharmaceutical Science, v. 56, article 17374, 2020.
- 60. Bezerra-Santos, C.R; Bondarenko, E.; Essilfie, A.T.; Nair, P. M.;
 Horvat, J.C.; Barbosa-Filho, J. M.; Piuvezam, M.R.;
 Nalivaiko, E. and Hansbro, P.M. *Cissampelos sympodialis*and warifteine suppress anxiety-like symptoms and
 allergic airway inflammation in acute murine asthma
 model

Journal: **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, p. 224-232, 2020.

61. Cavalcanti, R.F.P.; Gadelha, F.A.A.F.; Jesus, T.G.; Cavalcante-Silva, L.H.A.; Ferreira, L.K.D.P.; Ferreira, L.A.M.P.; Vieira, G.C.; Piuvezam, M.R. Warifteine and methylwarifteine inhibited the type 2 immune response on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) experimental model through NF-ĸB pathway. International Immunopharmacology, v. 85, Article 10661, 2020.

CAPÍTULOS DE LIVROS

Até o presente foram publicados oito capítulos de livro com a planta Milona, conforme listado abaixo.

- Santos, C.R.B.; Martins, A.F.; Kluppel, B.L.; Piuvezam, M.R.
 Cissampelos sympodialis Eichl (Menispermaceae) inibe
 produção de IgE em cobaias sensibilizados com
 ovalbumina. In: Maria de Fátima Vanderlei de Souza.
 (Org.). Iniciados, 4 ed. João Pessoa, PB: Editora
 Universitária, 1999, p. 261-270.
- 2. Santos, K.R.R.A.; Matos, L.M.; Piuvezam, M.R. Implantação de técnicas imunológicas no LTF/UFPB: proliferação celular e ensaio imunoenzimático. Efeito de Cissampelos sympodialis Eichl (Menispermaceae) em células mononucleares de indivíduos sadios. In: Maria de Fátima Vanderlei de Souza. (Org.). Iniciados, 5 ed. João Pessoa, PB: Editora Universitária, 2000, p. 271-281.
- 3. Meira, K.R.F.; Araújo, M.S.T.; Diniz, M.F.F.M.: Medeiros, I.A.;

 Meira, A.S.F. Ensaios toxicologicos pré-clínicos em

roedores com as folhas de *Cissampelos sympodialis* **Eichl – Menispermaceae (Avaliação histopatológica).** In:

Maria de Fátima Vanderlei de Souza. (Org.). Iniciados, 5

Ed. João Pessoa, PB: Editora Universitária, 2000, p. 285-304.

- 4. Monteiro, J.C.; Cordeiro, R.M.; Travassos-Júnior, R.R.; Piuvezam, M.R. Dosagens de citocinas (IL-10 e IFN-gama) em sobrenadantes de culturas celulares estimuladas com extrato hidroalcoólico das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) de indivíduos normais e asmáticos. In: Maria de Fátima Vanderlei de Souza. (Org.). Iniciados, 9 Ed. João Pessoa, PB: Editora Universitária, 2003, p. 62-72.
- 5. Agra, M.F.; Freitas, P.F.; Câmara, C.A.; Silva, T.M.S.; Barbosa Filho, J.M.; Medeiros, I.A.; Amaral, F.M.M.; Almeida, R.N.; Almeida, M.Z.; Silva, K.N. Espécies medicinais e produtoras de princípios ativos. In: Sampaio, E.V.S.B.; Pareyn, F.G.C.; Figueirôa, J.M.; Santos Jr, A.G. (Org.).

Espécies da Flora Nordestina de Importância Econômica Potencial. Recife: 2005, p. 135-198.

6. Piuvezam, M.R.; Bezerra-Santos, C.R.; Bozza, P.T.; Bandeira-Melo, C.; Vieira, G.C.; Costa, H.F. *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae): A novel phytotherapic weapon against allergic diseases? In: Celso Pereira. (Org.). Allergic Diseases – Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment. 1ed. Rijeka: InTech, v. 24, 2012, p. 477-498.

Ferreira, L.K.D.P.; Xavier, B.M.N.; Ferreira, L.A.M.P.; Barbosa-Filho, J.M.; Bezerra-Santos, C.R.; Piuvezam, M.R. Biological and immunological roles of alkaloids. In: Margareth F.F.M. Diniz, Luciana Scotti, Marcus T. Scotti, Mateus F. Alves. (Org.). Natural Products and Drug Discovery. João Pessoa, PB, Brazil: Editora UFPB, v. 1, 2018, p. 415-454.

Porto, N.M. Agra, M.F. *Cissampelos sympodialis* (Milona). In:
 Espécies Nativas da Flora Brasileira de Valor Econômico
 Atual ou Potencial – Plantas para o Futuro – Região
 Nordeste. Brasília, DF, Ministério do Meio Ambiente,
 Coleção Biodiversidade 51, 2018, p. 860-866.

DEPÓSITOS DE PEDIDOS NACIONAIS DE PATENTE



<u>Inventores</u>: Márcia Regina Piuvezam, Eduardo de Jesus Oliveira, Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, José Maria Barbosa-Filho, Isac

Almeida de Medeiros, Maria de Fátima Agra, Reinaldo Nóbrega de Almeida, Leônia Maria Batista, Claudio Roberto Bezerra dos Santos, Alexsandro Fernandes Marinho, Aline Coutinho Cavalcanti, Liane Franco Barros Mangueira, Hermann Ferreira Costa, Giciane Carvalho Vieira.

<u>Título</u>: Processo para produção de extrato etanólico de milona com concentração padronizada de marcadores, extrato obtido, composições farmacêuticas e uso de composições obtidas.

Resumo: Processo para produção de extrato etanólico de milona com concentração padronizada de marcadores, extrato obtido, composições farmacêuticas e uso de composições obtidas, tendo seu campo de aplicação na área de imuno-farmacologia, a referida patente de invenção constitui-se de processo de obtenção de um extrato padronizado, com atividade anti-inflamatória e atividade farmacológica em doenças do aparelho

respiratório, preferencialmente a asma, a partir de uma planta Cissampelos, preferencialmente Cissampelos do gênero sympodialis Eichl, utilizando pelo menos uma parte da planta, preferencialmente as folhas, e resultando padronizado que se distingue por conter os marcadores warifteína, metilwarifteína e milonina com concentração definida e reprodutível, além disso, a invenção revela uma composição farmacêutica que possui uma quantidade farmacologicamente efetiva do extrato padronizado com potencial de uso para o tratamento da asma, doenças do aparelho respiratório e outras doenças inflamatórias, e esta forma farmacêutica é caracterizada por conter quantidades conhecidas e reprodutíveis dos marcadores warifteína, metilwarifteína e milonina, preferencialmente presentes na faixa de concentração compreendida entre 0,01 e 10% (p/p). Número do Pedido: Depositado no INPI no dia 05/04/2013 e na Revista da Propriedade Industrial no. 2214 em 11/06/2013

referente ao registro BR 10 2013 009409-9 A2.

Inventores: Liane Franco Barros Mangueira,

Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz.

<u>Título</u>: Processo de obtenção de um extrato aquoso com ação broncodilatadora, antialérgica e anti-inflamatória a partir do sachê das folhas de Cissampelos sympodialis utilizado em estudo clínico.

Resumo: A presente invenção se trata da obtenção de um extrato aquoso com ação broncodilatadora, antialérgica e antiinflamatória a partir do sachê das folhas *Cissampelos*sympodialis utilizado em estudo clínico. Os sachês foram confeccionados com dose padronizada (1,0-10,0 g do pó das folhas desidratadas e moídas de *Cissampelos sympodialis* Eichl).

O produto apresenta baixa toxicidade, na dose e via de administração testadas e efeitos benéficos em pessoas com asma, rinite, doenças gastro intestinais, dermatológicas e autoimunes.

<u>Número do Pedido</u>: Depositado no INPI no dia 25/06/2015.

Número do registro: BR 10 2015 017007-6, A2.



<u>Inventores</u>: Mateus Feitosa Alves, Sócrates Golzio dos Santos, Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, Marcus Tullius Scotti.

<u>Título</u>: Processo extrativo com solvente de elevado grau de polaridade de folhas, caules e raízes de Cissampelos sympodialis para composição farmacêutica e nutracêutica.

Resumo: A invenção compreende as seguintes etapas: processamento por desidratação e pulverização de folhas, caules e raízes da *Cissampelos sympodialis* Eichi com posterior extração através de solvente com alto grau de polaridade. O processo de invenção tem por objetivo a obtenção de uma solução extrativa das folhas, caules e raízes da *Cissampelos sympodialis* Eichi através de extração líquida com solvente com alto grau de polaridade e de reduzido efeito tóxico. A técnica extrativa possui precisão e exatidão dentro de um intervalo metodológico que utiliza partículas das folhas, caules e raízes previamente preparadas a uma temperatura intervalar controlada que garante extração

dos principais biomarcadores da espécie com atividade farmacológica e biológica. A invenção obtém produto que

poderá ser usado em composições farmacêuticas ou ser incorporado a produtos nutracêuticos ou usado de forma direta. A técnica resulta na obtenção de 25000 moléculas dos quais 34 são isobaros dos três principais biomarcadores: warfteína, metilwarfteína e milonina.

Número do Pedido: Depositado no INPI no dia 05/10/2016.

Número do registro: BR 10 2016 023186-8, A2.

PREMIAÇÃO

O Prêmio José Pedro de Araújo concedido, desde 1999, às melhores pesquisas desenvolvidas no país sobre propriedades terapêuticas de plantas da flora brasileira, vem sendo cada vez mais reconhecido pela comunidade científica. No ano de 2007 o trabalho: "Uso potencial de extratos das folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl.(Menispermaceae) e do alcaloide warifteina no tratamento da asma" coordenado pela Profa. Marcia Regina Piuvezam foi agracido com o premio de reconheciemnto de melhor trabalho do ano bem como com verba para a continuidade dos estudos.



Pesquisa vencedora é desenvolvida na Paraíba

Ao estudar o uso das folhas da milona no tratamento da asma, pesquisadores buscam alternativas à utilização de corticóides e ajudam a preservar essa importante planta da flora brasileira



Quando ciência e sabedoria popular se encontram, o resultado costuma ser notável. Esse é o caso da pesquita "Uso porencial de extratos das folhas o porencial de extratos das folhas (Citiampelos is ympodialat): Eichl (Menispermaceae) e do alcalóide warifferían no tratamento da asma", vencedora do Prêmio José Pedro de Arauio 2007.

Desenvolvida pelos doutores Márcia Regina Puvezam, Cláudio Roberto Bezerra dos Santos, Hermann Ferreira Costa e José Maria Barbosa Filho, todos da Universidade Federal da Paralba (UFPB), a pesquisa vem sendo realizada hi, aproximadamente, oito anos e começou justamente porque existiam evidências de que a utilização contínua das raízes da planta, popularmente conhecida como milona, era eficaz na prevenção das crises de asma e bronquite. "A população do interior da Paralba usa, principalmente, as raízes para fazer infusões que auxiliam no tratamento das afecções do trato respiratório", conta Míscia Regina.

A novidade trazida pelo estudo é que as folhas da milona apresentam propriedades semelhantes às das raizes, podendo, portanto, substituí-las na confecção das infusões. "Esse tipo de esclarecimento deve ser feiro à população para que a planta seja resguardada. O uso das folhas não dizima a milona, preservando-a da extinção", explica a pesquisadora.

Apesar dos vários anos de desenminento de estudo, Márcia Regina diz que a pesquisa ainda não está finalizada, pois existem objetivos claros de examinar componentes químicos isolados da planta e, posteriormente, confeccionar um fitoretípico que será testado em clínica. "Até o momento, não há um fitoretípico da planta, mas existe a pespectiva de o Laboractório de Tecnologia Farmacéutica da UFPB desenvolvé-lo."

Hoje, como esclarecem os pesquisadores, existem fitoterápicos utilizados no tratamento da asma, encontrados nas prateleiras das farmácias, que aliviam os acessos de tosse ou promovem broncodilatação e, consequentemente, melhoram a respiração. Entretanto, dependendo do estágio da doença, que pode ser leve, moderada ou severa, os medicamentos alopáticos, como broncodilatadores e antiinflamatórios (corticóides), precisam ser urilizados.

Portanto, ainda não há um fitoterápico que substitua os medicamentos alopáticos. A perspectiva de desenvolvimento de um fitoterápico de Cissampelos sympodialis poderá significar a substituição dos medicamen-

tos alopáticos, que causam significativos efeitos colaterais, por um intoretápico. Aliás, não foram relatados, até o momento, efeitos colaterais importantes causados pelo extrato da planta. Os benefícios, por sua vez, incluem melhora na respiração, devido à propriedade broncodilatadora, e imbição da inflamação das vias aferas.

Os extratos das folhas, bem como o alcalóide denominado warifteína, inibem a migração de células, tais como os cosinófilos (célula de processo inflamatório, responsível pelos danos ao epitélio brônquico), para a cavidade brônquica e inbem a formação de corposculos lipídicos e da eotavina, uma molécula quimioatractante para cosinófilo. Apresentam ainda atividade broncodilatadora e inibem a produção de imunoglobulina E (IgE), um marcador de alergia.

De acordo com os pesquisadores, isso vem demonstra não sã a riqueza e a importância da flora brasileira, que oferece um universo de possibilidades, mas a necessidade de se investir em pesquisas nessa área. "Hoje, são com heicidas, aproximadamente, 400 mil espécies de plantas. Desse número, estima-se que cerca de 250 mil sigam plantas com flores, sendo a metade encontrada nos países tropicais. Nesse contexto, a biodiversidade vegetal brasileira representa um desafío impar em relação descoberta de produtos farmascologicamente ativos", diz o pesquisador Cláudio Robeto. E completa Márcia Regina: "Eis nosso primeiro grande desafío como pesquisadores na área de plantas medicinais: fizer o dever de casa conhecendo o potencial farmacológico de nossa flora".



✓ DA ESQ. PARA DIR.: ROMED POLARI (RETTOR DA UFPB), ESG. DE MEDEROS (PRO-RETTOR DE POS-GRADUAÇÃO), NILTON CESAR VIANA (CONDENADOR GERAL DE PÓS-GRADUAÇÃO) E DEA. MARCIA REGINA PRIVEZAM

Prêmio José Pedro de Araujo é considerado símbolo de prestígio pela comunidade acadêmica



🍯 ELFRIEDE MARIANNE BACCHI, ÉNIO CARDILLO VIEIRA, ÂNGELO BARBOSA MONTEIRO MACHADO E BARTIRA ROSSI BERGMANN FORMARAM A COMESÃO JULGADORA DE 2007.

O prêmio José Pedro de Anaujo, concedido, decla 1999, às melhores pesquisadesenvolvidas no país sobre propriedades terapêuticas de plantas da flora brasileira, wm sendo cada vez mais reconhecido pela comunidade científica. O objetivo da premiação é, justamente, estimular a produção de trabalhos nesas área, a fim de que obrasileo produtor de medicamentos vindos de sua flora, e não apenas um fornecedor de matéria-prima.

Tal preccupação se iniciou com o Dr. Nansen Araujo, médico, industrial e professor titula de Fisiologia da UFMG, levando-o a criar a Fundação e Ihe dando o nome de seu pai, também médico, com o intuito de homenagês-lo e preservar sua memória. Ele defendia que o desenvolvimento de médicamentos a partir das plantas aqui encontradas devia ser realizado pelos pesquisadores basileiros, contribundo para o progresso da ciêrcia no país.

De sua primeira edição até agora, foram premiadas importantes pesquisas, como o escudo "Kalanthoso primata". Potencial Fitorerapêtutico para o Tratamento Oral da Leishmaniose Humana", vencedor 2003, de autoria, entre outros, da doutora Bartira Rossi Bergmann, que agota participa da edição 2007 do prêmio como membro da comissão julgadora.

Thata-se de um incentivo não-governamental, o que é raro no país. O recebimento do prémio está se transformando em uni símbolo de prestigio. Além disso, desperta o interesse da imperensa pelo assunto e os trabalhos acabam sendo divulgados. Assim, tornam-se conhecidos, inclusive pelas empresas farmacêuticas", diz Bartiria, que é biomédica e atua no Laboratório de Imunofarmaciologia da Universidade Federal do Río de Janeiro (UFR), desenvolvendo firmacos, inclusive de origem natural, e vacinas para doenças parasitárias.

A pesquisadora diz que o número de trabalhos publicados na área aumentou significativamente nos últimos anos. "Creio que não só pelo aumento dos financiamentos pelas agências de fomento, com alguns editais específicos para esse rópico, mas também pela crescente conscientização e valorização dos recursos nacturais".

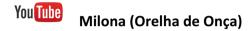
A biomédica ainda conta que a escolha da melhor pesquisa, nerte as 19 concerrentes, não foi fácil, devido à qualidade dos trabalhos apresentados. Em relação—aos temas, Bartia explica que uma boa parte eras, Concentrada nas atividades antiinfiamandria e antiinfecrogênica de extratos. Por isso, a sugestão da pesquisadon é que o Prêmio José Pedro de Araujo "passe a vacióza, especialmente, os trabalhos em que os autores mostram preocupação em não infligir sofrimento desnecessário aos animais experimentais".

Quanto ao vencedor da edição 2007, "Uso potenciad de extratos das folhas de Cissampsios sympodialis. Eichl (Menispermaceae) e do alcalóide warifecina no tratamento da asma", cila avalia o trabalho como "de ótirna qualidade cientifica, que traz um produto com viabilidade comercial e está muito bem apresennado. Além disso, foi conduzido por uma equipe do Nordeste, com condições de trabalho mais escassas se comparadas às condições date regiões. Sul e Sudestes".

Os autores Márcia Regina Piuvezam, Cláudio Roberto Bezerra dos Santos, Hermann Ferreira Costa e José Maria Barbosa Filho, que receberam R\$ 20 mil, chamaram o prêmio de "clara iniciativa de bom senso de uma Fundação que acredita que a pesquisa científica séria nos conduz ao desenvolvimento cultural e social". A premiação demonstra também, segundo eles, que a ciência desenvolvida no Nordeste é digna de tal mérito. A entrega do prêmio aconteceu na Universidade Federal da Paraíba (UFPB), dia 7 de dezembro, durante solenidade de entrega do Prêmio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

A Fundação José Pedro de Araujo já está com inscrições abertas para a Edição 2008 do Prêmio. Mais informações: www.fundjpar.org.br

VÍDEOS DISPONÍVEIS NO YOUTUBE SOBRE MILONA, CIENTÍFICOS E NÃO CIENTÍFICOS



Publicado em 4 de mai de 2012 https://www.youtube.com/watch?v=CWnO68phSGo

Matéria do Globo Repórter sobre a Milona Publicado em 26 de fev de 2012 https://www.youtube.com/watch?v=k_zAOaTbt6Y

You Tube Pesquisa Milona VT

Publicado em 3 de jul de 2014 https://www.youtube.com/watch?v=a5s-4WgGO1E

Chá de MILONA FOLHAS - indicado para Problemas respiratórios: asma, resfriados, bronquite.

Publicado em 25 de set de 2015

https://www.youtube.com/watch?v=VXJGsm_nU84

Como controlar asma, bronquite e rinite com o chá da milona - orelha de onça
Publicado em 25 de nov de 2016

https://www.youtube.com/watch?v=qQgjNAKDwwk

You Tube
Combata a Asma com o poder da Milona
Publicado em 11 de set de 2018
https://www.youtube.com/watch?v=D3KYRXaMPZI

You Tube
Chá de milona ou orelha de onça
Publicado em 8 de abr de 2019
https://www.youtube.com/watch?v=m-5qOzAOfXA

ENSAIOS CLÍNICOS COM A MILONA

A espécie Cissampelos sympodialis vem sendo estudada na Universidade Federal da Paraíba há mais de trinta anos, tendo sido demonstrado ensaios pré-clínicos, efeito em broncodilatador, anti-inflamatório e baixa toxicidade. O objetivo do presente estudo foi avaliar, respectivamente, a segurança e eficácia das folhas de Cissampelos sympodialis em seres humanos, através da realização de ensaio clínico com 18 voluntários saudáveis (fase I) e 18 atópicos (fase II), que usaram o infuso das folhas de Cissampelos sympodialis, por um período de quatro semanas em cada fase. Foram aplicados questionários para investigação de efeitos adversos, realizados exames clínicos, laboratoriais, eletrocardiograma e espirometria. A foi desenvolvida de acordo pesquisa com as normas regulamentadoras de pesquisas, envolvendo seres humanos e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB). Diante do exposto, concluiu-se que o infuso das folhas do Cissampelos sympodialis Eichl. em seres humanos, foi bem tolerado, não sendo observadas, durante a sua utilização, alterações clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas e nem reações adversas significantes. Os voluntários asmáticos, que participaram da fase II da pesquisa, referiram melhora dos sintomas e redução do uso de broncodilatador de resgate, porém, não foi observada na espirometria alteração com significância estatística quando comparados os exames pré e pós utilização do infuso das folhas do Cissampelos sympodialis do total da amostra. Estes resultados sugerem a baixa toxicidade, na dose e via de administração testadas e possível efeito benéfico em pessoas com asma. Com estes dados obtidos e complementados com os resultados pré-clínicos, torna-se viável o registro e/ou notificação do produto estudado junto a ANVISA de acordo com Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2014, visando uma posterior produção de um fitoterápico com aplicação em desordens inflamatórias, especialmente a asma.

Publicações

Liane Franco Barros Mangueira. Ensaio clínico com o infuso das folhasde *Cissampelos sympodialis* Eichl.

(Menispermaceae). 2015. Tese de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos - Universidade Federal da Paraíba. Orientador: Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz.

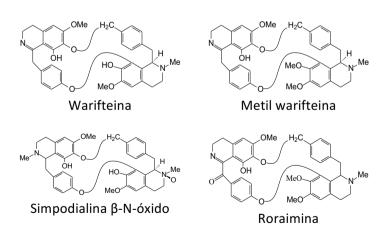
URL:https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id trabalho=3440330

Mangueira, L.F.B.; Ramalho, L.S.N.; Lira, A.B.; Ramalho, J.A.; Oliveira, K.M.; Torres, A.I.P.A.; Nascimento, V.M.V.; Lima, C.M.B.L.; Lira, A.B.; Aragão, C.F.S.; Diniz, M.F.F.M. Clinical safety evaluation of a tea containing *Cissampelos sympodialis* in healthy volunteers. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, p. 491-498, 2015.

CONSTITUINTES QUÍMICOS DA MILONA

Até o presente foram isoladas e identificadas 10 substâncias pertencentes a classe dos alcaloides. São eles: um com o núcleo morfinânico (Milonina), três com o núcleo aporfínico (Iiriodenina, laurifolina e phanostenina) e seis com o núcleo bisbenziltetrahidroisoquinolínico (warifteina, metilwarifteina, simpodialina-β-N-oxido, roraimina, des-7'-O-metilroraimina e *epi*-des-7'-O-metilroraimina).

Alcaloides bisbenziltetrahidroisoquinolínicos



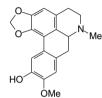
Des-7'-O-metilroraimina

Epi-Des-7'- O-metilroraimina

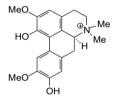
Alcaloides aporfínicos



Liriodenina



Phanostenina



Laurifolina

Alcaloide morfinâmico

COLABORAÇÕES COM INSTITUIÇÕES FORA DO ESTADO DA PARAÍBA

Todos esses trabalhos em parceria resultaram em, pelo menos, uma Dissertação e/ou Tese conforme informado abaixo. Os artigos publicados resultantes dessas parcerias encontram registrados no item ARTIGOS CIENTÍFICOS.

COLABORAÇÕES NACIONAIS

UFPE

A Profa. **Maria de Fátima Agra** Farmacêutica, que já fez parte do nosso Corpo Docente e responsável pela identificação botânica da quase totalidade das nossas plantas estudadas, credenciou-se junto ao Curso de Mestrado em Biologia Vegetal da Universidade Federal de Pernambuco onde orientou o trabalho de Dissertação de Mestrado de Niara Moura Porto defendido em 2009.

Niara Moura Porto. Caracterização anatômica e química de espécies de Cissampelos L. (Menispermaceae) utilizadas como medicinais no Nordeste do Brasil. 2009. Dissertação de Mestrado em Biologia Vegetal - Universidade Federal de Pernambuco. Orientador: Maria de Fátima Agra

URL:

http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFPE_86dbc9b0dc 771fff5f50462ee916bf54

UFRJ

A Profa. **Márcia Regina Piuvezam** mantem até hoje uma forte parceria com professores do Doutorado em Ciências da Universidade Federal do Rio de Janeiro que resultaram em duas Dissertações de Mestrado e uma Tese de Doutorado naquela instituição, conforme mostrado abaixo.

Magna Suzana Alexandre Moreira. Estudo do mecanismo de ação de *Cissampelos sympodialis* (Eichl)

(Menispermaceae) sobre atividade de linfócitos B e seu

efeito anti-inflamatório. 2001. Tese de Doutorado em

Ciências (Microbiologia) - Universidade Federal do Rio de

Janeiro. Orientadores: Ligia-Maria Torres Peçanha (UFRJ)

e Marcia Regina Piuvezam (UFPB).

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho

anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em

papel na Biblioteca do Instituto de Microbiologia Prof.

Paulo de Goes da UFRJ

Juliana Dutra Barbosa da Rocha. Modulação da atividade de

linfócitos B pela warifteína isoada de Cssampelos

sympodialis. 2009. Dissertação de Mestrado em Ciências

(Microbiologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Orientador: Lígia Maria Torres Pecanha.

Trabalho anterior à Plataforma Sucupira.

URL: http://livros01.livrosgratis.com.br/cp081385.pdf

Thaline Daianne Farias Alves de Lima. Modulação da atividade

de neutrófilos pelo alcalóide warifteína isolado da planta

91

Cissampelos sympodialis. 2011 Dissertação de Mestrado em Ciências (Microbiologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Orientador: Lígia Maria Torres Peçanha.

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca do Instituto de Microbiologia Prof.

Paulo de Goes da UFRJ

UFRN

Entre 2001 e 2003 O Prof. **Barbosa Filho** manteve uma parceria com a Profa. **Batistuzzo de Medeiros** que resultou na Dissertação de Mestrado desenvolvida naquela instituição, conforme abaixo.

Elisângela Cláudia Alves de Oliveira. Estudo da possível ação genotóxica dos derivados de *Cissampelos sympodialis* (Menispermacia). 2003. Dissertação de Mestrado em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Orientador: Silvia Regina Batistuzzo de Medeiros

URL: Nenhum registro encontrado na internet. Trabalho anterior à Plataforma Sucupira. Cópia depositada em papel na Biblioteca Biblioteca Central "Zila Mamede" da UFRJ

COLABORAÇÕES INTERNACIONAIS

AUSTRALIA

No período de 2013 a 2015 o Prof. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos que foi orientando da Profa. Márcia Regina Piuvezam saiu para fazer seu Pós-Doutorado na School of Biomedical Sciences and Pharmacy, University of Newcastle, Newcastle, New South Wales, Australia sob a supervisão científica do Prof. Philip. M. Hansbro e sua equipe. Os resultados dessa pesquisa estão sendo publicados na Revista Btrasileira de Farmacognosia, conforme abaixo.

Santos, C.R.B.; Bondarenko, E.; Essilfie, A.T.; Nair, P.M.; Horvat, J.C.; Barbosa-Filho, J.M.; Piuvezam, M R.; Nalivaiko, E.; Hansbro, P.M. *Cissampelos sympodialis* and warifteine suppress anxiety-like symptoms and allergic airway inflammation in acute murine asthma model. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v. 30, p. 224-232, 2020.

MILONA COMO VEGETAL SÍMBOLO DO ESTADO DA PARAÍBA

A Lei nº 9.801, de 14 de junho de 2012, publicada no Diário Oficial do Estado da Paraíba, de autoria do Deputado Branco Mendes, institui a milona como vegetal símbolo do Estado da Paraíba.

Após aprovada pela Assembleia Legislativa da Paraíba, a lei foi sancionada tacitamente e promulgada pelo Presidente da Mesa Diretora da Assembleia, o Deputado Estadual Ricardo Marcelo.



LEI N° 9.801, DE 14 DE JUNHO DE 2012 AUTORIA: DEPUTADO BRANCO MENDES

Institui a Milona como vegetal símbolo do Estado da Paraíba e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA DO ESTADO DA PARAÍBA Faz saber que a Assembléia Legislativa decreta, e eu, em razão da sancão tácita.

nos termos do § 3º c/c o § 7º do art. 65, da Constituição Estadual, Promulgo a seguinte Lei:
Art. 1º Fica instituida, como espécie vegetal símbolo do Estado da Paraíba, a
Milona - cissampelos sympodialis, da familia da menispermaceae.
Art. 2º A Secretaria de Estado do Meio Ambiente, dos Recursos Hídricos e da

Avi. 2º A Secretaria de Estado do Meio Ambiente, dos Recursos Hídricos e da Ciência e Tecnologia deverá cultiva a Milona en seus viveiros, com o objetivo de promover o plantio e disponibilizar suas mudas para fins farmacêuticos, especialmente, para a produção da

Art. 3º Todo dia 13 de maio, a partir da presente Lei, serão desenvolvidas ações educativas para lembrar que a sabedoria popular sempre precede as pesquisas quanto ao poder curativo de algumas plantas; e promover o cultivo das espécies vegetais com propriedades medicinais, para o fortalecimento dessa cultura.

Art. 4º Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.
Paço da Assembléia Legislativa do Estado da Paraiba, "Casa de Epitácio Pessoa", João Pessoa, 14 de jumbo de 2012.

RICARDO MARCELO Rresidente

RECANTO DA MILONA

muitos anos. Durante pessoas que visitavam perguntavam onde se localizava universidade se determinado centro e/ou laboratório. O projeto chamado: "Caminho no Campus - Cenário das Árvores" foi o ponto de partida para as informações de sinalizações das ruas, idealizado pela técnica administrativa Gilda Vieira e arquitetado por Andrey Câmara. Assim, no início de abril de 2019 o Campus I da Universidade Federal da Paraíba/João Pessoa, PB, Brasil nomeou as ruas com nomes de plantas nativas. Foram 55 placas e 25 totens espalhados pelo campus I que além de localizar as ruas, contém informações sobre a origem e predominância da planta em regiões do Brasil e do mundo, além do nome científico da planta. Assim foi criado o **RECANTO DA MILONA**, que fica no antigo LTF (Laboratório de Tecnologia Farmaceutica), atual Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM).









IMPACTOS DO ESTUDO DA MILONA

A Milona (*Cissampelos sympodialis*) não é mais uma planta ameaçada de extinção, em parte, pelos trabalhos que vêm sendo realizados desde a década de 80 junto ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, João Pessoa, PB, Brasil, que agregou valor científico, social, da biodiversidade, tecnológico e econômico a esse vegetal domesticado e cultivado no Horto de Plantas Medicinais do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, de onde partiram a quase totalidade dos resultados apresentados nesse documento, assim vejamos:

VALOR AGREGADO À MILONA

Impacto Científico

Estudos do ponto de vista botânico, químico e farmacológico e suas publicações na forma de artigos científicos, capítulos de livro e vídeos;

Impacto Social

Graduados, Mestres e Doutores formados para Sociedade, (TCC, Dissertações - MSc, Teses - PhD);

Impacto Ambiental

Planta endêmica que só ocorre no bioma da Caatinga, um ecossistema em vias de extinção. Uma vez extinta não haveria mais como recuperá-la;

Impacto Tecnológico

Pedidos de Depósitos de Patentes;

Impacto Econômico

Transferência de tecnologias para indústria químicofarmacêutica.

HOT RESEARCH – O QUE HÁ DE MAIS RECENTE?

Qual o status atual da pesquisa com a Milona? De tudo que foi apresentado anteriormente o que há de mais recente? Os dados que serão mostrados abaixo fazem parte do TCC do aluno do Curso de Farmácia João Batista de Oliveira, ainda não defendido.

Alcaloides de *Cissampelos sympodialis* Eichler, Menispermaceae, como perspectivas para o tratamento da Síndrome da Asma e Rinite Alérgicas Combinadas (CARAS)

As doenças crônicas não transmissíveis representam uma taxa de 73,4% de mortes em diversos países, representando 7,79 milhões de mortes adicionais entre 2007-2017, e dentro desse número, as mortes por complicações respiratórias tem aumentado na população adulta nesse período (ROTH et al.,

2018). Inúmeras são as afecções respiratórias, dentre elas, doenças pulmonares obstrutivas, pneumonias(LANKS; MUSANI; HSIA, 2019), doenças crônicas, como rinite e asma alérgicas (MULLOL; DEL CUVILLO; LOCKEY, 2020), bem como síndromes respiratórias, tais como a síndrome respiratória aguda grave, e a síndrome do desconforto respiratório agudo (TOBIN; MANTHOUS, 2017).

A sociedade, desde a antiguidade, busca alternativas terapêuticas obtidas de fontes naturais para o manejo de diversas doenças, e com as afecções respiratórias não tem sido diferente (GUO, 2017). A Cissampelos sympodialis Eichler (Menispermaceae), popularmente conhecida como "milona", "orelha de onça", "abuteira" e "jarrinha", é uma planta usualmente utilizada pela população paraibana para o manejo de relacionados desordens inflamatórias, sintomas а principalmente as que acomete as vias respiratórias (CAVALCANTI et al., 2013).

Sua atividade farmacológica terapêutica tem sido amplamente investigada e descrita em modelos experimentais de rinite alérgica (RA) (VIEIRA et al., 2018) e asma (BEZERRA-

SANTOS et al., 2006; 2012; 2020), demonstrando propriedades promissoras para o manejo de ambas doenças.

A RA é uma doença crônica inflamatória que acomete as vias aéreas superiores, e é considerada uma condição heterogênea, pois apresenta variações fenotípicas quanto às suas manifestações clínicas, respostas terapêuticas a agentes desencadeadores, onde mundialmente, sua prevalência tem aumentado (MULLOL; DEL CUVILLO; LOCKEY, 2020). A asma também se classifica como uma doença crônica inflamatória, inferiores, provocando aue acomete as vias aéreas broncoconstrição, inflamação acentuada e hiperresponsividade brônguica. Atualmente o número de indivíduos com asma tem aumentado exponencialmente paralelamente a urbanização e industrialização dos países, sendo portanto, um grave problema de saúde pública (GBD 2015 CHRONIC RESPIRATORY DISEASE COLLABORATORS et al., 2017).

Há evidências clínicas suficientes que demostram a coexistência entre a RA e a asma, anteriormente tidas como comorbidades. Hoje as duas doenças são consideradas etiologicamente como única doença, pois acometem o trato

respiratório e compartilham muitos dos mecanismos inflamatórios e imunológicos, portanto a fisiopatologia de ambas as doenças são semelhantes e com propostas terapêuticas também semelhantes (TARAMARCAZ; GIBSON, 2004; PAWANKAR, 2006). Portanto, atualmente estabeleceu-se que quando um indivíduo apresenta as duas doenças, a terminologia clínica apropriada é Síndrome da Asma e Rinite Alérgicas Combinadas (CARAS) (PAIVA FERREIRA et al., 2019).

O planejamento farmacoterapêutico para o manejo da CARAS, baseia-se no uso de corticosteroides orais e inalatórios (BEASLEY et al., 2019), bem como agonistas β2-adrenérgicos. Outras classes podem ser adicionadas no caso da ausência de resposta a terapia convencional (PIZZICHINI, 2020), onde essas serão melhores descritas posteriormente. Todavia, essas terapias apresentam efeitos indesejáveis que comprometem diretamente a qualidade de vida do indivíduo com a síndrome (CAZZOLA et al., 2019). Essas condições encorajam os pesquisadores a investigarem novas moléculas que apresentam alvos moleculares específicos, de custo acessível e que

diminuam as dificuldades da adesão terapêutica pelos pacientes pelos efeitos indesejáveis.

Diante do relato acima e considerando as atividades terapêuticas de *C. sympodialis* já relatadas, pesquisadores da Universidade Federal da Paraíba (UFPB)/João Pessoa, PB, Brasil, buscaram identificar componentes presentes na espécie e identificaram uma série de alcaloides, dentre eles, os bisbenzilisoquinolínicos como a warifteína e a metilwarifteína, o alcaloide morfinânico milonina, e outros, tais como laurifolina, roraimina, oxoaporfina e liriodenina (DE FREITAS et al., 1995; DE F. CÔRTES et al., 1995; BARBOSA FILHO; AGRA; THOMAS, 1997; ARAGÃO; FILHO; MACÊDO, 2001; DE LIRA et al., 2002; MARINHO; BARBOSA-FILHO; OLIVEIRA, 2012).

Neste capítulo, descreveremos o potencial terapêutico dos alcaloides que apresentaram efeitos anti-inflamatórios em modelos experimentais, abordando seu papel no processo fisiopatológico da CARAS, destacando seus efeitos, mecanismos de ação e correlacionando com as manifestações clínicas e patológicas no desenvolvimento da CARAS.

A Síndrome da Asma e Rinite Alérgicas Combinadas -CARAS

Inicialmente se faz necessário caracterizar e entender como se desenvolve a CARAS, as suas principais manifestações clínicas e a atual farmacoterapia.

A rinite alérgica (RA) é uma das afecções mais comuns encontradas pelos otorrinolaringologistas e foi o diagnóstico mais relatado por esses profissionais nos final do século passado (PILLSBURY et al., 2000). No Estudo Internacional de Asma e Doenças Alérgicas na Infância, realizado em diversas localidades brasileiras, demonstrou um aumento na prevalência de sintomas nasais entre crianças e adolescentes, atingindo 37,2% (oscilando entre 26,3% e 49,9%) (SAKANO et al., 2018).

A asma, por sua vez, tem sido também um dos distúrbios respiratórios crônicos mais comuns, com uma prevalência estimada de 358 milhões de casos, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê um aumento em mais de 100 milhões de novos casos de asma até 2025 (CROISANT, 2014; GBD 2015 CHRONIC RESPIRATORY DISEASE COLLABORATORS et al., 2017; KURUVILLA et al., 2019). A asma e a rinite alérgica

coexistem com muita frequência, e já se sabe que até 80% dos pacientes com asma podem, em algum momento de suas vidas serem afetados pela RA e, até 40% dos pacientes com rinite alérgica podem ser acometidos por asma (KHAN, 2014; PAWANKAR, 2006).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a interdepência das vias aéreas superior e inferior no que diz respeito ao desenvolvimento da CARAS, e os processos inflamatórios são o forte elo de correlação entre essas vias. Considerando que as vias aéreas superior e inferior apresentam células e tecidos em comum, essas são consideradas estruturalmente uma via aérea única com suas particularidades (TARAMARCAZ; GIBSON, 2004), entretanto com inflamações fisiopatologicamente semelhantes no nariz e nos brônquios (MCCUSKER et al., 2002; PAIVA FERREIRA et al., 2019).

O processo fisiopatológico da CARAS distribui-se em três fases distintas. O nariz e os brônquios compartilham o mesmo tipo de epitélio, pseudoestratificado com células cilíndricas, colunares, apoiados sobre uma membrana basal (TARAMARCAZ; GIBSON, 2004). A primeira fase está associada

ao processo de sensibilização ao aeroalérgeno em indivíduos predisponentes hipersensíveis. geneticamente e Os aeroalérgenos, como exemplos são proteínas associadas ao ácaro, à asas da barata, aos pelos de animais, ao pólen, entre outras, que ao entrar em contato com o epitélio das vias aéreas, ativa esse tecido e faz com que esse libere alarminas, como linfopoietina estromal tímica (TSLP) e citocinas como a IL-25 e a IL-33 al.. 2016). células (LI et que ativam fagocitárias/apresentadoras de antígenos (APC) tais como macrófagos (MO) residentes e células dendríticas (CD), além de recrutar células imunes circulantes como os basófilos. As APC, como as CD, quando ativadas, fagocitam e processam o antígeno, logo então, dirigem-se aos linfonodos de drenagem e apresentam peptídeos do aeroalérgeno para células T_HO (linfócitos T CD4⁺ denominados de auxiliares) via moléculas do complexo

principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), ativando os linfócitos de forma a se diferenciarem em células do tipo T_H2 (LEON, 2017). Em adição, as IL-25 e IL-33 ativam células linfoides inatas do tipo 2 (ILC-2) que passam a secretar citocinas como IL-

5 e IL-13, aumentando assim o recrutamento local de eosinófilos/basófilos e estimulando a produção de mucinas pelas células caliciformes presentes no epitélio com aumento considerável de muco (YU et al., 2014; PAIVA FERREIRA et al., 2019).

O recrutamento e ativação de basófilos e eosinófilos, leva ao aumento de IL-4, que favorece o microambiente a diferenciar as células T_H0 em células T_H2. As células T_H2 secretam citocinas clássicas desse perfil, como IL-4, IL-5 e IL-13, incrementando assim a quimiotaxia de eosinófilos, hiperplasia e aumento da produção de muco pelas células caliciformes do epitélio, e diferenciação de Linfócitos B em plasmócitos secretores de imunoglobulina E (IgE)-aeroalérgeno específicas (WYNN, 2015). As IgE secretadas se ligam aos receptores do tipo FceRI presentes nas membranas citoplasmáticas de mastócitos residentes, basófilos e eosinófilos (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

Na segunda fase da CARAS, denominada de desafio alergênico, ocorre exposições posteriores do indivíduo ao aeroalérgeno, que liga-se diretamente às IgE associadas as

células, promovendo o processo de degranulação com liberação de diversos mediadores vasoativos e inflamatórios, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos (BJERMER et al., 2019).

Nas vias aéreas superiores, esta fase está associada aos sintomas clássicos nasais agudos (espirros, fricção nasal e rinorreia) e à emergência de sintomas oculares (comichão, vermelhidão e lacrimejamento), além do aumento vascular e formação da permeabilidade de edema. caracterizando portanto a rinite alérgica (BJERMER et al., 2019; KHAN, 2014). Nas vias aéreas inferiores, os mediadores liberados geram broncoconstrição e hiperresponsividade brônquica, gerando os sinais e sintomas característicos da asma, como falta de ar, sibilos e dor no peito (FAHY, 2015).

A terceira fase da CARAS está relacionada à cronicidade da doença com o surgimento do remodelamento tecidual, aumento do edema e congestão nasal, considerada pelos pacientes como um dos sintomas mais problemáticos da CARAS. Essa fase tardia, com modificações na responsividade dos tecidos, contribuem para a hiperresponsividade brônquica e

consequente remodelamento das vias aéreas inferiores, gerando deposição de fibras colágenas que diminuem a capacidade de elasticidade do pulmão dificultando assim a respiração (BJERMER et al., 2019; PAIVA FERREIRA et al., 2019).

A farmacoterapia comumente usada para o manejo da CARAS baseia-se no uso de corticoides orais ou inalatórios, visando a diminuição do processo inflamatório, e agonistas β2adrenérgicos de longa duração, a fim de gerar alívio dos problemas respiratórios decorrentes da broncoconstrição (CAZZOLA et al., 2019; PIZZICHINI et al., 2020). Quando o manejo sintomas não são controlados, outras classes de medicamentos podem ser consideradas, dentre elas, podemos citar OS antagonistas dos receptores de leucotrienos, pelo fármaco montelucaste. representado bem como antagonistas dos receptores muscarínicos e/ou fosfodiesterases, e também cromoglicatos que inibe a liberação de histamina pelos mastócitos (PIZZICHINI et al., 2020). Terapias alvos também são indicadas como uma das últimas fases para o tratamento da síndrome, e podemos destacar os anticorpos monoclonais Omalizumabe® (anti-IgE), o Mepolizumabe® (antiIL-5 nos eosinófilos) e o Benralizumabe® (liga-se ao receptor alfa de IL-5 nos eosinófilos e induz a apoptose dessas células) (PIZZICHINI et al., 2020).

Todavia, inúmeros são os efeitos adversos que essas classes de medicamentos apresentam, tais como tremores, aumento de peso, taquicardia, dor de cabeça, sedação, náuseas e vômitos, desenvolvimento de glaucoma, catarata, reabsorção óssea, entre outros (PAIVA FERREIRA et al., 2019). As terapias baseadas no uso de anticorpos monoclonais, mesmo apresentando menos efeitos colaterais, ainda apresentam um alto custo para a maioria dos portadores da doença. Logo, esses fatores desfavorecem a qualidade de vida dos pacientes e interferem na adesão terapêutica dos mesmos, sendo necessário a investigação de terapias direcionadas, com baixo custo e de fácil acesso.

Componentes de Cissampelos sympodialis

Cissampelos sympodialis, conhecida popularmente na região nordeste brasileira como "milona" é uma espécie pertencente à família Menispermaceae, com mais de 100 espécies relatadas, sendo uma família de plantas que ficou popularizada pelas preparações do curare, a partir do gênero *Chondodrendon* (PORTO; BASÍLIO; AGRA, 2008).

C. sympodialis é encontrada em vários estados do nordeste e sudeste brasileiro, a utilização popular tem sido relatada há décadas para desordens inflamatórias, como artrite reumatoide e doenças respiratórias alérgicas, como asma (SEMWAL et al., 2014). A importância etnobotânica, somada às diversas pesquisas científicas (descritas abaixo) que embasam a utilização da planta para diversas afecções, fizeram com a que a C. sympodialis fosse instituída como vegetal símbolo do estado Paraíba pela Lei Nº 9.801, de 14 de Junho de 2012.

Dentre a variedade de alcaloides encontrados na espécie, como já descritos anteriormente, iremos respaldar os bisbensilisoquinolínicos, warifetína e metilwarifteína, e o alcaloide morfinâmico milonina, pois apresentaram atividades farmacológicas relevantes em diversos modelos experimentais de inflamação.

Como citado anteriormente, o processo fisiopatológico da CARAS é complexo, com fatores imunológicos determinantes,

e os estudos com os alcaloides da planta têm apresentados resultados que demonstram a modulação de fatores imunológicos que orquestram o processo inflamatório desencadeado na CARAS, sugerindo que esses alcaloides podem ser possíveis alternativas terapêuticas no manejo da síndrome.

Potenciais farmacológicos de Warifteína, Metilwarifetína e Milonina na CARAS

A concomitância de RA e asma em determinados indivíduos demonstra que ambas as doenças compartilham uma mesma base genética (MAO et al., 2018). Outros fatores também são compartilhados em ambas as doenças, desde influxo de eosinófilos, basófilos e células T_H2 nos tecidos das vias aéreas, como também a liberação de mediadores inflamatórios como IL-4, IL-5, IL-13, IgE-aeroalergeno específica, moléculas de adesão a nível de endotélio, histamina e leucrotrienos (KHAN, 2014; WANG et al., 2016; (MCBRIEN; MENZIES-GOW, 2017).

Devido à complexidade da fisiopatologia da CARAS, nossos esforços têm sido em estudar os alcaloides warifteína e metilwarifteína, bem como a milonina, nos processos

inflamatórios alérgicos. Em 2006. Bezerra-Santos colaboradores demonstraram que a warifteína foi capaz de diminuir a eosinofilia e a produção de leucotrienos cisteínicos em camundongos sensibilizados e desafiados com ovalbumina (OVA), alérgeno capaz de induzir em camundongos da linhagem BALB/c um processo inflamatório das vias aéreas semelhante a asma humana (BEZERRA-SANTOS et al., 2006). Resultados semelhantes foram descritos por Cerqueira-lima e col. (2010) com o modelo de asma desencadeado por extrato de *Blomia* tropicalis. Nesse trabalho os autores demonstraram atividade anti-inflamatória pela redução da migração de células principalmente de eosinófilos inflamatórias. no tecido pulmonar, bem como reduziu a produção de IL-5 e IgE-alérgeno específica (CERQUEIRA-LIMA et al., 2010). A diminuição na produção de IgE-alérgeno específica pela warifteina também foi evidenciada por Costa e col. (2008) no modelo de alergia alimentar induzida por ovalbumina em camundongos BALB/c (COSTA et al., 2008). Recentemente, Bezerra-Santos e col. (2020) demonstraram que o alcaloide além de inibir os parâmetros imunológicos a nível pulmonar nos animais com asma, também

relatou supressão do comportamento de ansiedade nesses animais (BEZERRA-SANTOS et al., 2020).

Um estudo recente demostrou que o tratamento por instilação nasal com warifteína em camundongos BALB/c com síndrome semelhante a rinite humana, reduz a produção de IgE e o número de mastócitos no tecido conjuntivo próximo à cavidade nasal, além de reduzir a produção de muco no epitélio escamoso proximal nasal, devido a diminuição da hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes, mostrando portanto efeito antialérgico nessa doença (VIEIRA et al., 2018).

Os efeitos da metilwarifteína também foram avaliados. Vieira e col. em 2013 demonstraram que a metilação da warifteina também foi capaz de diminuir a migração de células totais para a cavidade broncoalveolar, dependente de eosinófilos, inibiu a síntese de muco pelas células caliciformes e a expressão de IL-13, e diminuiu o número de células T_H2 nos pulmões de animais asmáticos (VIEIRA, 2013).

Embora os estudos sejam majoritariamente direcionados para o manejo da asma e rinite em protocolos experimentais distintos, os fatores compartilhados dentro da fisiopatologia, bem como a correlação imunológica entre RA e asma, nos despertou o interesse em investigar a ação desses alcaloides em um protocolo experiemental de CARAS (OLIVEIRA et al., 2019).

Entre os anos de 2018 e 2020 uma estudante de mestrado do Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos da UFPB/João Pessoa, PB, Brasil, desenvolveu um trabalho com os alcaloides warifteína e metilwarifteína em um modelo murino de CARAS (CAVALCANTI, 2020), no sentido de entender os mecanimos de ação dos alcaloides em alvos celulares e/ou moleculares que orquestram a sindrome experimental. Para tal, foi implementdao no Laboratório de Imunofarmacologia da UFPB (LIMFA)/João Pessoa, PB, Brasil o modelo experimental de CARAS em camundongos BALB/c sensibilizados e desafiados com OVA em período que desencadeia, nos um animias, processos inflamatórios crônicos em ambos os compartimentos da via aeéra do animal (superior e inferior).

Portanto, Cavalcante e col. (2020) demonstram que ambos os alcaloides apresentaram efeitos inibitórios nos sinais de rinite, tais como espirros e fricções nasais induzidas por

aerosol de OVA nos camundongos com CARAS, diminuiram a hiperreatividade nasal induzida por histamina, o processo inflamatório local (vias aéreas superiores ou inferiores) e sistêmico, pela diminuição da migração de eosinófilos para os tecidos das vias aéreas superior e inferior, bem como no sangue desses animais (CAVALCANTI, 2020). Em adição, ambos os alcaloides apresentaram efeitos anti-alérgico pela diminuição na produção de IgE OVA-específica, efeito imunomodulador pela diminição das citocinas do perfil T_H2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e do perfil T_H17 (IL-17), dependente do aumento de INF-y, característico do perfil T_H1, e a nível histológico, foi possível observar que o tratamento com os alcaloides atenuou as alterações teciduais provocadas pelo processo inflamatório crônico característico na CARAS (CAVALCANTI, 2020).

A milonina, um alcaloide morfinâmico, foi estudo em modelos experimentais de inflamação e alergia. No protocolo experimental de asma induzida por OVA, o tratamento com esse alcaloide foi capaz de induzir a inibição da migração de monócitos e eosinófilos para a cavidade broncoalveolar, bem como a síntese de muco pelas células caliciformes presentes no

epitélio brônquico (VIEIRA, 2014). Já em protocolos experimentais de indução de edema com diferentes agentes flogísticos, apresentou ação anti-edematogênica, diminuindo a migração de células inflamatórias para o sítio inflamado e inibindo a liberação de histamina de mastócitos ativados, podendo sugerir que essa molécula pode atuar em processos alérgicos, sendo também um candidato potencial para tratar alergias (ALVES et al., 2017).

Embora a obtenção desses alcaloides seja dependente da extração direta da espécie vegetal, acreditamos que, com o avanço dos aparatos tecnológicos, a síntese desses componentes possa ser possível, favorecendo sua obtenção em larga escala para produção de fitofármacos potenciais no tratamento de processos inflamatórios e/ou alérgicos.

Logo, os diversos estudos desenvolvidos com esses alcaloides que compõem a diversidade fitoquímica da espécie *Cissampelos sympodialis*, forneceram embasamentos científicos necessários para a validação terapêutica da planta, respaldando, portanto, o uso popular e o desenvolvimento de fitofármacos ou fitoterápicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os recursos naturais são fontes significativas de substâncias medicinais explorados desde a antiguidade e, um número expressivo de medicamentos para os seres humanos são desenvolvidos de fontes vegetais. De acordo com a literatura científica revisada, essa pesquisa nos permitiu demonstrar a importância da espécie *Cissampelos sympodialis* Eichler, Menispermaceae, popularmente denominada de Milona, no sentido do seu grande potencial para o desenvolvimento de um fitoterápico e/ou fitofármaco a ser empregados em estratégias de tratamento de doenças do aparelho respiratório associado às desordens inflamatórias.

Os principais usos relatados na medicina popular para essa planta são indicações para tosse, bronquite, resfriado comum e crises respiratórias relacionadas a asma. Seu uso foi respaldado cientificamente, inicialmente nos extratos aquoso e no etanólico bruto, que mostraram entre outros, efeitos anti-inflamatório e imunomodulador associados a asma.

A investigação dos componentes da planta levou a identificação de uma série de componentes químicos isolados, todos do grupo dos alcaloides, com destaque para warifteina e milonina, indicando os principais mecanismos de ação da espécie e reiterando sua validação para uso popular em manifestações respiratórias.

Um detalhe importante, demostrado nos estudos químicos-farmacológicos, foi com relação a parte da planta utilizada. Na medicina popular há indicação de uso das raízes, entretanto, observou-se que a parte aérea é bem menos tóxica que as raízes e apresenta efeitos benéficos semelhantes. Em adição, um dos alcaloides encontrado basicamente nas folhas da planta, a milonina, apresenta efeito antialérgico em processos alérgicos como asma e rinite alérgica. Assim a utilização das partes aéreas em detrimento às raízes, evita a extinção da espécie, e garante uma riqueza de componentes terapêuticos.

A importância etnobotânica de *Cissampelos sympodialis*, somada aos diversos estudos científicos que validam o poder terapêutico da espécie, respaldam a utilização popular e indicam a planta como candidata no desenvolvimento de um

medicamento fitoterápico/fitofármaco, fortalecendo assim o arsenal terapêutico no tratamento de doenças respiratórias alérgicas.

Referências

Alves, A.F.; Vieira, G.C.; Gadelha, F.A.A.F.; Cavalcante-Silva, L.H.A.; Martins, M.A.; BarbosaFilho, J.M.; Piuvezam, M.R. Milonine, an alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) inhibits histamine release of activated mast cells. **Inflammation**, v. 40, p. 2118-2128, 2017

Aragão, C.F.S.; Barbosa-Filho, J.M.; Macêdo, R.O. Thermal characterization of warifteine by means of TG and a DSC photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 185-191, 2001.

Barbosa-Filho, J.M.; Agra, M.F.; Thomas, G. Botanical, chemical and pharmacological investigation on *Cissampelos* species from Paraiba (Brazil). **Ciência e Cultura Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**, v. 49, p. 386-394, 1997.

Beasley, R.; Harper, J.; Bird, G.; Maijers, I.; Weatherall, M.; Pavord, I.D. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma:

Time for a New Therapeutic Dose Terminology. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, p.1471-1477, 2019.

Bezerra-Santos, C.R.; Vieira-de-Abreu, A.; Barbosa-Filho, J.M.; Bandeira-Melo, C.; Piuvezam, M.R.; Bozza, P.T. Anti-allergic properties of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine. **International Immunopharmacology**, v. 6, p. 1152-1160, 2006.

Bezerra-Santos, C.R.; Vieira-De-Abreu, A.; Vieira, G.C.; Filho, J.R.; Barbosa-Filho, J.M.; Pires, A.L.; Martins, M.A.; Souza, H.S.; Bandeira-Melo, C.; Bozza, P.T.; Piuvezam, M.R. Effectiveness of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine in airway hyperreactivity and lung remodeling in a mouse model of asthma. **International Immunopharmacology**, v. 13, p. 148-155, 2012

Bezerra- Santos, C.R; Bondarenko, E.; Essilfie, A.T.; Nair, P. M.; Horvat, J.C.; Barbosa-Filho, J. M.; Piuvezam, M.R.; Nalivaiko, E. and Hansbro, P.M. *Cissampelos sympodialis* and warifteine suppress anxiety-like symptoms and allergic airway inflammation in acute murine asthma model Journal: **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, p. 224-232, 2020.

Bjermer, L.; Westman, M.; Holmstrom, M.; Wickman, M.C. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option.

Allergy, Asthma & Clinical Immunology, v. 15, n. 1, p. 24, 2019.

Cavalcanti, A.C.; Melo, I.C.A.R.; Medeiros, A.F.D.; Neves, M.V.M.; Pereira, A.N.; Oliveira, E.J. Studies with *Cissampelos sympodialis*: the search towards the scientific validation of a traditional Brazilian medicine used for the treatment of asthma. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, p. 527-541, 2013.

Cavalcanti, R.F.P.; Gadelha, F.A.A.F.; Jesus, T.G.; Cavalcante-Silva, L.H.A.; Ferreira, L.K.D.P.; Ferreira, L.A.M.P.; Vieira, G.C.; Piuvezam, M.R. Warifteine and methylwarifteine inhibited the type 2 immune response on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) experimental model through NF-κB pathway. **International Immunopharmacology**, v. 85, Article 10661, 2020.

Cazzola, M.; Rogliani, P.; Calzetta, L.; Matera, M.G. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. **Respiratory Medicine**, v. 151, p. 43–48, 2019.

Cerqueira-Lima, A.T.; Alcântara-Neves, N.M.; Pontes de Carvalho, L.C.; Costa, R.S.; BarbosaFilho, J.M.; Piuvezam, M.R.; Momtchilo, R.; Barboza, R.; Oliveira, E.J.; Marinho, A.;

Figueiredo, C.A. Effects of *Cissampelos sympodialis* Eichl. and its alkaloid, warifteine, in an experimental model of respiratory allergy to *Blomia tropicalis*. **Current Drug Targets**, v. 11, p. 1458-1467, 2010.

Costa, H.F.; Bezerra-Santos, C.R.; Barbosa-Filho, J.M.; Martins, M.A.; Piuvezam, M.R. Warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, decreases immediate allergic and thermal hyperalgesic reactions in sensitized animals. **International Immunopharmacology**, v. 8, p. 519-525, 2008.

Croisant, S. Epidemiology of Asthma: Prevalence and Burden of Disease. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 795p. 17–29, 2014.

Cortês, S.F.; Alencar, J.L.; Thomas, G.; Barbosa-Filho, J.M. Spasmolytic actions of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the root bark of *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae). **Phytoterapy Research**, v. 9, p. 579-583, 1995.

Freitas, M.R.; Alencar, J.L.; Cunha, E.V.L.; Barbosa-Filho, J.M. Milonine, an 8,14 dihydromorphynandienone alkaloid from leaves of *Cissampelos sympodialis*. **Phytochemistry**, v. 40, p. 1553, 1995.

Lira, G.A.; Andrade, L.M.; Florêncio, K.C.; Silva, M.S.; Barbosa-Filho, J.M.; Cunha, E.V.L. Roraimine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid from Cissampelos sympodialis roots. **Fitoterapia**, v. 73, p. 356-358, 2002.

Fahy, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57–65, 2015.

GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 5, n. 9, p. 691–706, 2017.

Guo, Z. The modification of natural products for medical use. **Acta Pharmaceutica Sinica B.** v.7, p. 119-136, 2017.

Khan, D.A. Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 35, n. 5, p. 357–361, 2014.

Kuruvilla, M.E. et al. Epidemiology and risk factors for asthma. **Respiratory medicine**, v. 149, p. 16–22, 2019. Lambrecht, B.N.; Hammad, H. The immunology of asthma. **Nature immunology**, v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015.

Lanks, C.W.; Musani, A.I.; Hsia, D.W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. **Medical Clinics of North America**, v.103, p. 487-501, 2019.

León, B. T Cells in Allergic Asthma: Key Players Beyond the Th2 Pathway. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, p.43, 2017.

Li, H.; Chen, Z.; Liu, H.; Ye, J.; Zou, X.; Wang, Y.; Yang, H.; Meng, P.; Zhang, T. Treatment of allergic rhinitis with CpG oligodeoxynucleotides alleviates the lower airway outcomes of combined allergic rhinitis and asthma syndrome via a mechanism that possibly involves in TSLP. **Experimental Lung Research**, v. 42, n. 6, p. 322–333, 2016.

Mao, Z.; Shi, Y.; Cao, Q.; Chen, Y.; Sun, Y.; Liu, Z.; Zhang, Q.; Huang, M. Transcriptional regulation on the gene expression signature in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. **Epigenomics**, v. 10, n. 2, p. 119–131, 2018.

Marinho, A.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Oliveira, E.J. A validated

method for the simultaneous quantitation of bioactive alkaloid markers in the leaf ethanolic extract of *Cissampelos sympodialis* Eichl.: A phenological variation study. **Phytochemical Analysis**, v. 23, p. 426-432, 2012.

Mcbrien, C.N.; Menzies-Gow, A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. **Frontiers in medicine**, v. 4, p. 93, 2017.

Mccusker, C.; Chicoine, M.; Hamid, Q.; Mazer, B. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airways disease. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 110, n. 6, p. 891–8, 2002.

Mullol, J.; Del Cuvillo, A.; Lockey, R. F. Rhinitis Phenotypes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 5, p. 1492–1503, 2020.

Oliveira, J.B., Vieira, C.I.D.; Lima, L.M.; Santos, R.C.S.; Paiva-Ferreira, L.K.D. Alcaloides naturais de plantas paraibanas e alcaloides sintéticos como perspectiva terapêutica para manejo da Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas (CARAS). Anais do IV Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências, v. 1, p. 1-12, 2019.

Paiva-Ferreira, L.K.D.; Ferreira, L.A.M.P.; Monteiro, T.M.; Bezerra, G.C.; Bernardo, L.R.; Piuvezam, M.R. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). **International**

Immunopharmacology, v. 74, Article 105718, 2019.

Pawankar, R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? **Clinical and experimental allergy**, v. 36, n. 1, p. 1–4, 2006.

Pillsbury, H.C.; Cannon, C.R.; Holzer, S.E.S.; Jacoby, I.; Nielsen, D.R.; Benninger, M.S. Denneny, J.C.; Smith, R.V.; Cheng, E.Y.; Hagner, A.P.; Meyer, G.S. The workforce in otolaryngologyhead and neck surgery: moving into the next millennium. **Otolaryngology-head and neck surgery**, v. 123, n. 3, p. 341–56, 2000.

Pizzichini, M.M.M.; Carvalho-Pinto, R.M.; Cançado, J.E.D.; Rubin, A.S.; Neto, A.C.; Cardoso, A.P.; Blanco, D.C.; Vianna, E.O.; Junior, G.C.; Rizzo, J.A.; Fritscher, L.G.; Caetano, L.S.B.; Pereira, L.F.F.; Rabahi, M.F.; Oliveira, M.A.; Lima, M.A.; Almeida, M.B.; Stelmach, R.; Pitrez, P.M.; Cukier, A. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 1, p. 1–16, 2020.

Porto, N.M.; Basilio, I.J.L.D.; Agra, M.F.; Pharmacobotanical study of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18,

p. 102-107, 2008.

GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736–1788, 2018.

Sakano, E.; Sarinho, E.S.C.; Cruz, A.A.; Pastorino, A.C.; Tamashiro, E.; Kuschnir, F.; Castro, F.F.M.; Romano, F.R.; Wandalsen, G.F.; Chong-Neto, H.J.; Mello, J.F.; Silva, L.R.; Rizzo, M.C.; Miyake, M.A.M.; Rosário Filho, N.A.; Rubini, N.P.M.; Mion, O.; Camargos, P.A.; Roithmann, R.; Godinho, R.N.; Pignatari, S.S.N.; Sih, T. Anselmo-Lima, W.T.; Solé, D. IV Brazilian Consensus on Rhinitis — an update on allergic rhinitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 84, n. 1, p. 3–14, 2018.

Semwal, D.K.; Semwal, R.B.; Vermaak, I.; Viljoen, A. From arrow poison to herbal medicine - The ethnobotanical, phytochemical and pharmacological significance of Cissampelos (Menispermaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, p. 1011-28, 2014.

Taramarcaz, P.; Gibson, P. G. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, v. 34, n. 12, p. 1883–9, 2004.

Tobin, M.; Manthous, C. What is acute respiratory distress syndrome?

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.196, p. 17-18. 2017.

Vieira, G. C. Análise celular e molecular do efeito da instilação nasal do extrato das folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae) e seus alcaloides no processo alérgico experimental. **Universidade Federal da Paraíba**, Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, 2013.

Vieira, G.C.; Gadelha, F.A.A.F.; Pereira, R.F.; Ferreira, L.K.D.P.; Barbosa-Filho, J.M.; Bozza, P.T.; Piuvezam, M.R. Warifteine, an alkaloid of *Cissampelos sympodialis*, modulates allergic profile in a chronic allergic rhinitis model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, p. 50-56, 2018.

Wang, X.; Liu, C.; Wu, L.; Zhu, S. Potent ameliorating effect of Hypoxia-inducible factor 1α (HIF- 1α) antagonist YC-1 on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) in rats. **European journal of pharmacology**, v. 788, p. 343–350, 2016.

Wynn, T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic

strategies. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 5, p. 271–282, 2015.

Yu, S.; Kim, H.Y.; Chang, Y.; DeKruyff, R.; Umetsu, D. Innate lymphoid cells and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n.4, p. 943-950, 2014.

