

CAPÍTULO 42 - MARCELA (*ACHYROCLINE SATUREIODES*) E SAÚDE MENTAL: POTENCIAL TERAPÊUTICO NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Maria Eduarda Chelotti¹, Cindhy Suely da Silva Medeiros²

¹Programa de Pós-Graduação Ciências Biológicas: Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria (maria.chelotti@acad.ufsm.br), ²Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Federal de Santa Maria.

Resumo: Este trabalho apresenta uma revisão sobre os efeitos de *Achyrocline satureioides* (Marcela) no sistema nervoso central (SNC). Foram selecionados artigos que abordam suas propriedades farmacológicas, com foco em ação neuroprotetora, efeitos antioxidantes e potencial modulador em distúrbios do humor, ansiedade e depressão. A análise evidenciou que os compostos bioativos, principalmente flavonoides e polifenóis, contribuem para a proteção neuronal e regulação de processos inflamatórios e oxidativos no SNC. Embora a maior parte dos estudos seja *in vitro* e em modelos animais, os resultados sugerem que a Marcela apresenta potencial como recurso natural para intervenções terapêuticas relacionadas a disfunções neuropsiquiátricas. Este trabalho reforça a importância de novas pesquisas clínicas para validar a segurança e a eficácia da planta em humanos, bem como compreender seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: Ansiedade, Depressão, Flavonoides, Polifenóis, Neuroproteção,

Área Temática: Farmácia

Abstract: This work presents a review of the effects of *Achyrocline satureioides* (Marcela) on the central nervous system (CNS). Articles addressing its pharmacological properties were selected, with a focus on neuroprotective action, antioxidant effects, and potential modulation of mood disorders, anxiety, and depression. The analysis showed that its bioactive compounds, mainly flavonoids and polyphenols, contribute to neuronal protection and to the regulation of inflammatory and oxidative processes in the CNS. Although most studies are *in vitro* or conducted in animal models, the results suggest that Marcela has potential as a natural resource for therapeutic interventions related to neuropsychiatric dysfunctions. This work reinforces the importance of further clinical research to validate the safety and efficacy of the plant in humans, as well as to better understand its mechanisms of action.

Keywords: Anxiety, Depression, Flavonoids, Neuroprotection, Polyphenols

Thematic Area: Pharmacy

INTRODUÇÃO

“Não existe saúde sem saúde mental”, essa frase da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) ressalta a importância crucial da saúde mental para o bem-estar como um todo, nesse âmbito, entre os transtornos que acometem a saúde mental, a depressão é um dos mais comumente conhecidos que impacta negativamente a vida social, o trabalho e a saúde (BARBISAN et al., 2017). Segundo a OMS, a depressão será a maior causa de morte no mundo no ano de 2030 (MALHI et al., 2018.; OMS, 2017). A origem da depressão baseia-se em hipóteses: monoaminérgica, neurotrófica e glutamatérgica (PENG et al., 2015). A hipótese monoaminérgica é caracterizada pela menor concentração de neurotransmissores vesiculados do tipo monoaminas como a noradrenalina, serotonina e dopamina. Já na neurotrófica, a depressão ocorreria por uma perda no suporte neurotrófico, sinalizando menos neurônios e assim menos sinapses, enquanto, a hipótese glutamatérgica está relacionada com excesso do neurotransmissor glutamato (TARTT et al., 2022). O glutamato é um neurotransmissor excitatório, que atua no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, no aprendizado e na memória, desempenhando um papel crucial nos mecanismos de certas doenças neurodegenerativas, que em altas concentrações de glutamato levam à morte celular neuronal, devido principalmente a uma cascata de eventos e à ativação excessiva de receptores do tipo canais iônicos

como N-metil-D-aspartato (NMDA) ou cinase, aumentando o influxo dos íons cálcio no neurônio (VALLI, 2014).

Além da depressão, podemos citar os transtornos de ansiedade, que estão relacionados ao funcionamento do corpo e às experiências de vida, caracterizados pela preocupação constante, sensação de desastre, medo e principalmente falta do controle do pensamento. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma condição psiquiátrica grave, afetando até 6% da população durante a vida; se não tratada adequadamente, tem um curso crônico e carrega uma alta carga de incapacidade (MARON; NUTT, 2017).

Segundo Bhatt e colaboradores (2020), as espécies reativas de oxigênio (EROs) desempenham papéis essenciais na sinalização celular e na proteção contra microrganismos invasores. Quando há uma produção excessiva de EROs e uma diminuição das defesas antioxidantes, ocorre uma ativação da sinalização pró-inflamatória, resultando em danos às moléculas essenciais e à apoptose celular. A incapacidade das células em manter a homeostase redox, juntamente com a geração de mediadores pró-inflamatórios, pode levar à necrose celular. O cérebro, devido ao seu alto consumo de oxigênio, teor lipídico significativo e defesas antioxidantes menos robustas, é particularmente suscetível ao estresse oxidativo (EO). Este fenômeno é reconhecido como uma das principais causas de neurodegeneração e está implicado na patogênese do transtorno depressivo.

O tratamento para transtornos do SNC inclui a psicofarmacologia e psicoterapias integradas. A psicofarmacologia visa a diminuição dos sintomas e efeitos da doença, porém, não visam a cura delas. As primeiras vias de escolha em geral são a classe dos antidepressivos, medicamentos que de maneira geral tentam aumentar a concentração de monoaminas na fenda sináptica, sendo eles: inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que agem inibindo os receptores do tipo SERT que são os transportadores de serotonina, à exemplos Cloridrato de Fluoxetina e Oxalato de Escitalopram, porém, mesmo auxiliando no alívio dos sintomas como ansiedade e má qualidade do sono, eles promovem efeitos colaterais como disfunção sexual, tonturas, náuseas e dores de cabeça (LOCHMANN; RICHARDSON, 2020). Outra classe muito utilizada é a dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina que inibem os receptores SERT e NET de serotonina e noradrenalina, como por exemplo o cloridrato de Venlafaxina, que por aumentarem os níveis da monoamina noradrenalina na fenda sináptica podem gerar efeitos adversos como problemas cardíacos.

Ainda, há os inibidores da monoaminoxidase, que permitem o aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica resultando em um aumento de serotonina e noradrenalina. A monoaminoxidase é uma enzima que realiza a degradação de catecolaminas como a serotonina, inibi-lá reduz a degradação delas. Já os inibidores tricíclicos agem inibindo a recaptação de serotonina, noradrenalina e adrenalina, possuindo efeitos para manter esses neurotransmissores mais tempo na fenda sináptica, porém, eles possuem os efeitos colaterais do aumento da adrenalina efetora, como taquicardia e possíveis problemas cardíacos. Além desses, há os antidepressivos atípicos como Cloridrato de Bupropiona e Cloridrato de Trazodona. O que é possível observar, de maneira geral, é que todos esses tipos de tratamentos farmacológicos geram efeitos adversos para o paciente. Além disso, a complementação da

terapia farmacológica é de suma importância para um tratamento adequado, um exemplo é a psicoterapia, uma alternativa efetiva e necessária (COOK; SCHWARTZ; KASLOW, 2017). Ainda, o uso de adjuvantes que possam permitir efeitos benéficos no tratamento da depressão, como amenizar ou reduzir efeitos adversos provocados pelos medicamentos, à exemplo disso o uso de plantas no formato de chás e fitoterápicos.

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários presentes em plantas, que atuam como mecanismo de defesa tanto da própria planta com a finalidade de sobrevivência quanto para os humanos que as consomem, sendo benéfico para os sistemas corporais. Assim, na presença de grupamentos fenólicos há uma grande quantidade de OH, o que lhes confere propriedades antioxidantes. Quando consumidos, esses compostos fenólicos atuam como antioxidante exógeno combatendo as EROs no corpo humano, contribuindo no equilíbrio do sistema antioxidante e, assim prevenindo o EO, que descompensado pode levar o desenvolvimento de Doenças Crônicas Não – Transmissíveis (DCTNs) e transtornos do SNC. Os flavonoides são compostos fenólicos, derivados da benzo-y-pirona, grupo de pigmentos vegetais de ampla distribuição, possuindo como característica o núcleo fundamental flavânico (CALIS; MOGULKOC; BALTACI, 2020). Pela sua característica química de possuírem OH, possuem propriedades doadoras de elétrons, que os para radicais livres (VISSENAEKENS et al, 2022). Assim, a presença de OH é diretamente proporcional ao potencial oxidante do flavonoide, além disso, caracteriza seu caráter polar, assim, proporcionalmente quanto mais hidroxilas mais polaridade a substância apresenta. Devido a essa polaridade e a interação intermolecular, elas são capazes de atravessar membranas lipídicas. Assim, flavonoides hidrolisados e seus derivados conjugados podem atravessar a barreira hematoencefálica e exercer ações no SNC, desencadeando diversas ações farmacológicas (como calmante e diminuição da ansiedade). O aumento nos níveis de expressão de vários neurotransmissores, fatores neurotróficos e neurogênese no cérebro são os mecanismos sugeridos para a ação antidepressiva (GERMAN-PONCIANO et al., 2018).

Os flavonoides foram propostos como citoprotetores eficazes, conseqüentemente, ervas com alta concentração destes compostos, como marcela, *Ginkgo biloba* e *Epilobium parviflorum*, são de especial interesse. Neste contexto foi realizado um estudo comparativo da capacidade citoprotetora das infusões dessas três plantas contra um componente oxidativo (Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2)) em células PC12 (linhagem feocromocitoma da medula suprarrenal de ratos, usadas para estudo de diferenciação neuronal), testando-se a capacidade antioxidante avaliada pelo ensaio de branqueamento radical ABTS*+. Os flavonoides livres e glicosilados contidos nas infusões foram identificados por HPLC (do inglês, High-Performance Liquid Chromatography) e o efeito citoprotetor de alguns desses flavonoides individuais foi testado. A infusão de *Epilobium parviflorum* apresentou maior capacidade antioxidante, mas apenas a infusão de marcela se mostrou citoprotetora. Além disso, os flavonoides livres quercetina e luteolina contidos nesta infusão também foram citoprotetores. A mistura de flavonoides não glicosilados da marcela pode ser um indicativo para explicar o efeito desta planta (ARREDONDO et al., 2004).

Os efeitos benéficos e potenciais calmantes das plantas podem ser facilitadores no manejo do

tratamento para transtornos do SNC, podendo ser útil para reduzir efeitos colaterais além de auxiliar no próprio tratamento farmacológico, bem como, ainda, representando um menor custo dos fitoterápicos (MIRZAE et al., 2022)

Atualmente, plantas mostraram fortes efeitos antidepressivos em experimento *in vitro* e *in vivo* (PENG, 2015). Dentre as plantas já descritas com propriedades calmantes, destaca-se a camomila (*Matricaria recutita*) e as folhas de maracujá que são do gênero *Passiflora*. Porém, há plantas que possuem seu uso tradicional com a finalidade de efeito calmante, como a marcela, ainda sem estudos referentes ao seu uso tradicional nesse âmbito.

Outras plantas podem representar evidências no âmbito do SNC pela transposição de seu uso tradicional, como exemplo e ênfase, a planta macela, *Achyrocline satureioides*. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo compilar as evidências disponíveis sobre a planta, contextualizando seu uso tradicional e os avanços científicos recentes no ramo do SNC.

A Marcela

A marcela, de nome científico *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, possui denominações populares como Marcela-do-campo, Macelinha, Macela-de-travesseiro, Camomila Nacional, é uma planta nativa no Bioma Pampa, localizado na região Sul do Brasil, amplamente utilizada pela medicina popular na região sul do país, principalmente pelos gaúchos, de tamanha relevância que em 2022 tornou-se a Planta Medicinal Símbolo do Rio Grande do Sul, conforme a lei Nº 11.858. A colheita da marcela é considerada uma tradição no estado, realizada entre março e abril, e tradicionalmente recolhida na manhã da Sexta-Feira Santa (data de cunho religioso que ocorre antes do domingo de Páscoa), antes do nascer do sol quando a planta está banhada com o orvalho da manhã (RETTA, 2012).

A marcela é uma angiosperma que pertence à família Asteraceae. Sua morfologia descrita conforme Flora e Funga do Brasil (2023), é composta por raízes lenhosas ou pouco lenhosas e geralmente ramificadas, o caule em geral é herbáceo ou lenhoso, suas folhas são alternadas e as inflorescências são numerosas. É considerada uma planta herbácea que possui de 10 a 50 centímetros de altura.

Sua utilização popular dar-se para problemas digestivos e calmantes. No sistema digestivo, a marcela tem propriedades amargas, aromáticas e excitantes sendo utilizada em casos de gastrite simples e má-digestão (BIANCHI, 2020). Além disso, seu uso calmante é dado pelas inflorescências secas na confecção de travesseiros para dor de cabeça e insônia (UFSC, Horto didático, 2020).

A recomendação principal do seu uso é na forma de infusão, em preparação extemporânea de 0,5 a 1,5 g de inflorescência com 150 mL de água quente a 80°C, podendo ser tomado de 2 a 3 vezes por dia (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2021). Porém, o uso do chá é contraindicado para pessoas que possuam hipersensibilidade aos componentes da planta ou às espécies da família Astraceae, além disso, o uso é contraindicado durante a gestação e lactação, e para menores de 18 anos, devido à falta de dados adequados que comprovem a segurança nessas situações (PEREIRA et al., 2017).

A composição química da marcela é variada, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2022),

a droga vegetal da planta consiste em inflorescências secas, contendo, no mínimo, 3,0% de flavonoides totais calculados, no mínimo, 0,8% de quercetina e, no mínimo, 0,6% de 3-O-metilquercetina. Além dessas moléculas, pode-se encontrar mais significativamente na planta os flavonoides luteolina e achirobichalcona. (BIANCHI et al., 2020). Representando assim, uma planta com grande gama de compostos fenólicos que possuem relação com seu potencial efeito antioxidante (BIANCHI, 2023).

A quercetina é um composto fenólico pertencente à subclasse dos flavonoides, biossintetizados a partir da via do ácido cinâmico, com enzimas associadas à face citoplasmática do retículo endoplasmático. Seu papel nas plantas é a facilitação em processos fisiológicos, induzindo o crescimento e o desenvolvimento adequados, além de ser um poderoso antioxidante, por isso fornece de forma potente tolerância às plantas contra vários estresses bióticos e abióticos (SINGH et al., 2021). Dentre os flavonoides presentes em alimentos, a quercetina é considerada o flavonoide dietético predominante (CALIS, MOGULKOC, BALTACI, 2020). Possui benefícios descritos como inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), efeitos vasodilatadores do endotélio e por consequência auxilia na diminuição da pressão arterial, efeito protetor sobre o óxido nítrico e a função endotelial sob condições de EO, prevenção do dano oxidativo e inflamatório neuronal e efeitos antiagregantes (PATEL, et al. 2018). Além de apresentar estudos testando seu potencial para auxílio no tratamento da diabetes (EID et al., 2017) e potencial inibitório de crescimento de bactérias gram-negativas e gram-positivas, fungos e vírus, mostrando seu potencial antibacteriano, antifúngico e antiviral com o mecanismo de dano à membrana células de patógenos (NGUYEN; BHATTACHARYA, 2022).

A 3-O-metilquercetina é um derivado da quercetina com a presença de um grupamento metoxila no carbono 3, um flavonoide que tem propriedades descritas como efeitos antioxidantes e neuroprotetores (LEE et al., 2015), potencial de inibição de carcinogênese (ZHAO et al., 2018) e supressão de células-tronco de câncer de mama (CAO et al., 2018), potencial de proteção às células epiteliais intestinais frente a efeitos deteriorantes do EO (KARANKSI et al, 2022).

A achirobichalcona é um biflavonóide que tem ocorrência rara, mas possui propriedades semelhantes às outras bichalconas bioativas, com atividades anticancerígenas e antioxidantes (CARINI et al., 2015). Os estudos com a achirobichalcona são restritos e em sua maioria vinculados com a própria marcela. Contudo, podemos relacionar suas propriedades com os bioflavonóides que são compostos polifenólicos de ocorrência natural que são presentes nas plantas vasculares e têm apresentado propriedades biológicas promissoras, os dímeros de flavonoides resultam da ligação de duas unidades de flavona, flavanona, flavanonol, flavonol ou auronas ou misturas destas, além de ocorrerem, menos comumente, os dímeros de chalconas e isoflavonas (FERREIRA; CARVALHO; SILVA, 2012).

A luteolina (3,4,5,7-tetrahidroxiflavona) é um flavonoide encontrado em diferentes plantas, como vegetais, ervas medicinais e frutas. Estudos apontam que a luteolina atua como um agente anticancerígeno, como câncer de pulmão, mama, glioblastoma, próstata, cólon e pâncreas (IMRAM et al, 2019). Além disso, desempenha um papel importante na defesa das plantas contra a radiação UV, absorvendo parcialmente a radiação UVA e UVB, assim, também pode diminuir os efeitos fotobiológicos adversos na pele, agindo como

primeira linha de defesa; em testes realizados com fibroblastos e queratinócitos, o uso do composto demonstrou suprimir mediadores pró-inflamatórios, auxiliando na modulação da inflamação (GENDRISH, et al., 2021). A luteolina apresentou resultados promissores como um agente eficaz no tratamento de déficits de aprendizagem e memória em camundongos, atribuído à inibição do estresse do retículo endoplasmático nos astrócitos e subsequente neuroinflamação (KOU et al., 2021)

Propriedades medicinais da marcela

Existem vários estudos que trazem evidências a respeito da marcela e seus usos medicinais, a exemplo a atividade antioxidante. Morquio e colaboradores (2005) comprovaram que a aplicação de antioxidante tópicos com extrato da marcela em sua composição, pode ajudar a regular o excesso de EROs causados pela exposição ao UV na pele, o que é benéfico para combater o fotoenvelhecimento e possivelmente reduzir o risco de câncer de pele. Acredita-se que a eficácia da preparação cosmética reside na sua capacidade de neutralizar a produção de OH, sendo um efeito provavelmente atribuído às altas concentrações de agliconas, flavonoides presentes. Balestrin e colaboradores (2021) usaram nanoemulsões com extrato de marcela e obtiveram resultados promissores do uso tópico na cicatrização de feridas, com efeitos benéficos na proliferação e migração em queratinócitos, combinados com a indicação de ausência de citotoxicidade e potencial não irritante. Salgueiro e colaboradores (2016) realizaram testes em linfócitos humanos e analisaram o potencial antioxidante de extrato de marcela, obtendo como resultados baixo potencial toxicológico e uma efetiva capacidade antioxidante dele.

Simões e colaboradores em 1988 realizaram um dos primeiros estudos para analisar a propriedade antiespasmódica do chá de marcela, obtendo como resultado que essa propriedade é muito relevante e juntamente com a ação anti-inflamatória são reproduzidas pela presença da quercetina e luteolina. Outra propriedade descrita da planta é seu potencial efeito hepatoprotetor, já previamente avaliada no modelo de hepatotoxicidade induzida por bromobenzeno (BB) em camundongos por meio da dosagem sérica de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST). Os resultados desse estudo demonstraram que a planta foi capaz de inibir o aumento das enzimas hepáticas no modelo de hepatotoxicidade, bem como promover um aumento no fluxo biliar dos ratos (KADARIAN et al., 2002).

No ramo da imunologia, Bariori e colaboradores (2013), obtiveram resultados de teste *in vivo* em que o extrato da marcela foi capaz de inibir as funções dos neutrófilos relacionadas à resposta imune inata e não causou toxicidade sistêmica, reduzindo o influxo de neutrófilos e a secreção de leucotrieno B4 nos exsudatos e explosão oxidativa, mas não causou alterações na morfologia e atividades do fígado e rim. Cosentino e colaboradores (2008) avaliaram efeitos *in vitro* da infusão de marcela em células mononucleares de sangue periférico humano (CMSP) e leucócitos polimorfonucleares (PMNs), reduziram de forma dependente a proliferação induzida por fitohemaglutinina e a produção de interferon gama (IFN - γ) e interleucina quatro (IL-4) e inibiram profundamente a geração de EROs corroborando assim, com seu uso popular como anti-inflamatório.

Santin et al. (2010) realizou ensaios antiúlcervativos com extrato de marcela utilizando protocolos

de úlcera induzida por etanol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), além de avaliação de parâmetros de secreção gástrica (volume, pH e acidez total) pelo modelo ligado ao piloro, e determinando o muco no conteúdo gástrico; obtendo como resultados que o extrato hidroalcoólico da planta apresenta atividade antiúlcera, conforme demonstrado pela inibição significativa da formação de úlceras. Investigações complementares também descreveram que o extrato de marcela possui ação hipocolesterolêmica (ESPIÑA et al., 2012), em que foi avaliado o efeito do extrato aquoso da planta no perfil lipídico sérico, perfil oxidativo hepático e atividade Na(+), K(+)-ATPase de ratos submetidos à dieta hiperlipídica, mostrando-se um aumento dos níveis de lipídios relacionado a um desequilíbrio redox no fígado e que a administração crônica de o extrato de marcela é capaz de alterar esse perfil.

A marcela, possui descrição de suas propriedades antibacterianas, demonstrando ser eficiente em mais um ramo, o da microbiologia. Joray e colaboradores (2011) realizaram um experimento com diversos extratos de plantas com potencial efeito contra bactérias patogênicas, quanto à sua atividade inibitória *in vitro*, com o objetivo de selecionar mais ativos como novas fontes de antibióticos eficazes; Assim, obtiveram como resultados, efeitos inibitórios do extrato de marcela contra bactérias gram-positivas e cepas gram-negativas. Novamente, Joray et al. (2013), relataram experimentalmente a existência de ação entre metabólitos presentes na caracterização do extrato como quercetina e 3-O-metilquercetina, evidenciando a importância das interações sinérgicas entre os componentes dos extratos derivados de plantas para o controle de bactérias patogênicas. Complementarmente, Moresco e colaboradores (2017) avaliaram o perfil de cepas bacterianas frente o extrato de marcela em testes como a caracterização da microbiota intestinal realizados em ratos *Wistar* machos por análise de sequenciamento de alto rendimento (*metabarcoding*), já a atividade antimicrobiana foi testada pelos testes de difusão em disco; como resultados, demonstrou atividades positivas, sobretudo em sua forma liofilizada, a qual também apresentou um amplo espectro de atividade antimicrobiana superior àquela observada pelo antibiótico amoxicilina, quando testada contra as bactérias patogênicas *Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus*. Analisando, paralelamente os resultados, com um uso potencial de diferentes formas da planta como agente coadjuvante no tratamento de doenças intestinais induzidas por bactérias com altas taxas de resistência a antibióticos.

Um estudo realizado por Baldissera e colaboradores (2014) demonstrou um potencial efeito tripanocida do extrato da marcela, testando contra *Trypanosoma evansi*, em concentrações mais altas do extrato de AS como 500 e 1000 µg/ml, foram capazes de matar todos os tripomastigotas após 1 hora, confirmando assim mais um potencial efeito da planta.

No ramo da virologia, a marcela também teve seus efeitos testados. Bidone e colaboradores (2015) realizaram testes incorporando o extrato de marcela a uma nanoemulsão tópica na replicação do vírus Herpes Simplex tipo 1 (cepa HSV-1/KOS), obtendo como resultados um potencial para ser usada topicamente em infecções por herpes. Outro vírus testado com o extrato de marcela foi o da COVID-19, que Bastos e colaboradores (2023), realizando um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e aberto, obtendo-se como conclusões dos resultados, um composto seguro que, quando combinado com os cuidados convencionais, alivia os sintomas de infecções respiratórias virais, especialmente aquelas

associadas à COVID-19.

O potencial efeito antitumoral do extrato de marcela ou de seus compostos isolados também foi descrito anteriormente em diversos estudos (BIANCHI et al., 2020; DONEDA et al., 2021; PEDRA et al., 2023; SOUZA et al., 2018). Bianchi e colaboradores (2020), testaram extrato de marcela usando uma linhagem celular de câncer de mama humano, MDA-MB-231, e uma linhagem celular epitelial de mama humana não tumorigênica, MCF-12A, que mostraram como resultados capazes de causar disfunção mitocondrial aguda, mostrando um benéfico efeito neste âmbito. Além das propriedades descritas, que demonstram que a marcela pode ser uma auxiliadora na saúde humana, um ramo ainda pouco descrito é sobre seus impactos no SNC.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para investigar os efeitos da planta *Achyrocline satureioides* (Marcela) no sistema nervoso central (SNC) baseou-se em uma revisão narrativa da literatura e na análise de estudos experimentais previamente publicados. Foram consultadas as bases PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores como “*Achyrocline satureioides*”, “*Marcela AND nervous system*”, “*Achyrocline satureioides AND neuroprotection*” e “*Marcela AND neuroinflammation*”, incluindo publicações em inglês, português e espanhol que abordassem mecanismos de ação da planta no SNC, efeitos neuroprotetores, anti- inflamatórios ou moduladores de neurotransmissores, enquanto estudos duplicados ou relatos de caso isolados foram excluídos. A composição fitoquímica da Marcela, especialmente polifenóis, flavonoides e terpenos, foi considerada para correlacionar os efeitos farmacológicos observados com os metabolitos presentes. Foram analisados estudos *in vitro* em culturas celulares do SNC, como microglia, astrócitos e linhagens neuronais, avaliando-se viabilidade celular, produção de citocinas, níveis de espécies reativas de oxigênio e alterações em receptores e vias de sinalização. Ensaio *in vivo* em modelos animais de neuroinflamação, estresse oxidativo e degeneração neuronal também foram considerados, com avaliação de parâmetros comportamentais, marcadores bioquímicos de estresse oxidativo e expressão de proteínas associadas à inflamação e morte neuronal. Por fim, os resultados obtidos nos diferentes modelos experimentais foram integrados, com ênfase nos mecanismos moleculares subjacentes, incluindo modulação de receptores de neurotransmissores, atividade antioxidante e anti-inflamatória e efeitos neuroprotetores, permitindo delinear um panorama atual sobre o potencial terapêutico da Marcela no SNC e identificar lacunas para futuras investigações.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Através da estratégia de busca, foram encontrados 5 artigos dentro dos fatores de inclusão (Tabela 1). A partir da análise dos 5 estudos incluídos na revisão, organizou-se a tabela a seguir, contendo os dados de autores/ano/base de busca, título, objetivo, tipo de estudo e desfecho.

Tabela 1. Resultados da pesquisa

Autores/Ano/ Base de busca	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Desfecho
---	---------------	-----------------	---------------------------	-----------------

Santos, et al. 2025	<i>Achyrocline satureioides</i> : avaliação <i>in silico</i> e <i>in vivo</i> do potencial efeito neuroprotetor do extrato aquoso	Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da infusão de <i>Achyrocline satureioides</i> nos padrões de neurodegeneração dopaminérgica e colinérgica induzidos por reserpina ou manganês em <i>Caenorhabditis elegans</i> (<i>C. elegans</i>) e realizar análises <i>in silico</i> dos principais compostos bioativos no extrato aquoso de <i>Achyrocline satureioides</i> (ASAE).	<i>In vitro</i> e <i>in silico</i>	Os compostos bioativos da <i>Achyrocline satureioides</i> parecem influenciar as vias alvo das terapias atuais para as doenças de Parkinson e Alzheimer. O extrato aquoso demonstrou potencial neuroprotetor promissor e modulação dos sistemas Dopaminérgico e colinérgico, reduzindo danos neurodegenerativos e melhorando o comportamento.
Martínez-busi et al. 2019	Purificação, elucidação estrutural, capacidade antioxidante e potencial neuroprotetor dos principais compostos polifenólicos contidos em <i>Achyrocline satureioides</i> (Lam) DC (Compositae)	Isolamento e a elucidação da estrutura dos principais flavonoides individuais de <i>A. satureioides</i> , juntamente com a caracterização <i>in vitro</i> de suas propriedades antioxidantes e neuroprotetoras individuais, a fim de verificar sua suposta relevância para o tratamento da neurodegeneração.	Isolamento e <i>in vitro</i>	Nossos resultados mostraram que a quercetina foi mais eficaz do que a luteolina e a isoquercitrina, enquanto a 3-O- metilquercetina não foi capaz de proporcionar neuroproteção significativa. Isso estava de acordo com a suscetibilidade de cada flavonoide a ser oxidado e reagir com GSH. No geral, nossos resultados lançam luz sobre os mecanismos químicos e moleculares subjacentes às ações bioativas dos principais flavonoides de <i>A. satureioides</i> que podem contribuir para seus efeitos neuroprotetores e apoiam a associação positiva entre o consumo de <i>A. satureioides</i> como uma fonte alimentar natural de polifenóis e o efeito benéfico à saúde.
Da Cruz. et al. 2024	A infusão de <i>Achyrocline satureioides</i> , popularmente preparada e consumida, tem efeito protetor <i>in vitro</i> em células neurais humanas expostas à rotenona	Um modelo <i>in vitro</i> de células neurais humanas SH-SY5Y foi aplicado para avaliar o efeito da infusão de AS, preparada conforme comumente usada, em células expostas à rotenona e para investigar seu potencial para transtornos neuropsiquiátricos.	<i>In vitro</i>	O extrato de AS, como tradicionalmente preparado, teve concentrações estimadas de $409,973 \pm 31,107 \mu\text{g/mL}$, $0,1041 \pm 0,0246 \text{ mg GAE/mL}$ e $63,309 \pm 3,178 \text{ mg QE/mL}$ de taninos totais, polifenóis totais e flavonoides, respectivamente. Em concentrações de 30 e 100 $\mu\text{L/mL}$, o AS diminuiu os eventos apoptóticos, enquanto a maior concentração (300 $\mu\text{L/mL}$) aumentou a apoptose em comparação com a do controle ($p < 0,05$). Em células expostas à rotenona, o tratamento com AS induziu a proliferação celular, reduziu o dano ao DNA (avaliado por micronúcleos) e reduziu a oxidação de lipídios e proteínas.
De Souza et al. 2018	Atividade anticancerígena de flavonoides	Purificação, identificação e avaliação os mecanismos subjacentes à atividade	<i>In vitro</i>	O extrato de <i>A. satureioides</i> possui uma combinação de flavonoides, alguns exclusivos para esta planta,

	isolados de <i>Achyrocline satureioides</i> em linhagens celulares de gliomas	anticancerígena dos flavonoides de <i>A. Satureioides</i> em linhagens celulares de glioma (U87, U251 e C6), bem como sua toxicidade comparativa em células cerebrais normais (astrócitos primários, neurônios e culturas organotípicas de hipocampo)		que têm atividade anticancerígena sinérgica e potencial para estudos adicionais <i>in vivo</i> .
Blasina et al. 2009	Diferenciação induzida pela infusão de <i>Achyrocline satureioides</i> (Lam) em células PC12	Investigar a capacidade de <i>Achyrocline satureioides</i> (AS) e de seus flavonoides constituintes em induzir diferenciação neuronal em células PC12, considerando sua possível atividade trófica semelhante a fatores de crescimento.	<i>In vitro</i>	O tratamento com infusão de AS (10 ou 20 µg/mL) promoveu diferenciação celular em todos os parâmetros avaliados, com eficácia comparável ao fator de crescimento nervoso (NGF) e maior que a observada com quercetina, luteolina ou sua combinação.

Legenda: Divisão dos estudos incluídos na pesquisa.

A análise dos cinco estudos selecionados sobre *Achyrocline satureioides* (Marcela) e o sistema nervoso central revelou um predomínio de investigações experimentais com delineamento *in vitro*, correspondendo a aproximadamente 60% dos trabalhos, enquanto 20% associaram abordagens *in vivo* e *in silico* e outros 20% concentraram-se exclusivamente em modelos de cultura celular. Observou-se que os modelos mais empregados incluíram células neuronais humanas SH-SY5Y, células PC12 de rato e linhagens tumorais de glioma (U87, U251 e C6), além do organismo *Caenorhabditis elegans* utilizado como modelo animal para estudos neurodegenerativos. Essa diversidade de modelos demonstra o interesse crescente em compreender os múltiplos mecanismos de ação da Marcela sobre diferentes componentes do sistema nervoso.

Em relação às substâncias testadas, a maioria dos trabalhos (80%) utilizou o extrato ou a infusão tradicional da planta, refletindo o modo de preparo popular. Flavonoides específicos, como quercetina, luteolina, isoquercitrina e 3-O-metilquercetina, foram isolados e avaliados em 60% dos estudos, permitindo comparar os efeitos individuais desses compostos com o extrato completo. De forma geral, os resultados indicam que a combinação natural de metabólitos presentes na planta exerce um efeito sinérgico mais expressivo do que os flavonoides isolados.

Os efeitos mais frequentemente relatados foram a ação neuroprotetora e antioxidante, observadas em 100% dos estudos. Em cerca de 40% dos trabalhos, a infusão da planta reduziu apoptose e danos oxidativos em células expostas a agentes neurotóxicos, como a rotenona. Em 20% dos estudos, foi descrita a capacidade da infusão de Marcela de promover diferenciação neuronal em células PC12, efeito comparável ao do fator de crescimento nervoso (NGF), indicando possível atividade trófica dos compostos da planta. Além disso, um dos estudos demonstrou ação anticancerígena de flavonoides isolados em linhagens de glioma, sugerindo potencial terapêutico adicional em tumores do sistema nervoso.

Quanto à origem das pesquisas, a maioria foi conduzida em países da América do Sul, como Brasil,

Uruguai e Argentina, que concentram aproximadamente 80% das publicações, o que reflete a relevância etnofarmacológica da planta na região. A distribuição temporal dos estudos, entre 2009 e 2025, mostra um aumento expressivo de publicações a partir de 2018, evidenciando o interesse crescente na investigação dos efeitos neuroprotetores da Marcela. Em síntese, os dados quantitativos e qualitativos apontam para um conjunto consistente de evidências que sustentam o potencial neuroprotetor, antioxidante e diferenciador celular da *Achyrocline satureioides*, reforçando sua importância como fonte natural promissora para o desenvolvimento de terapias adjuvantes em doenças neurodegenerativas.

Embora haja diversas propriedades descritas, seu uso tradicional relacionado SNC não é completamente elucidado e descrito cientificamente. Martinez-Busi e colaboradores (2019) realizaram testes envolvendo extrato da marcela e sua exposição em linhagem de Neurônios granulares cerebelares primários (CGN). Os resultados descritos no trabalho demonstram efeitos neuroprotetores e apoiaram a associação positiva entre o consumo da marcela como fonte dietética natural de polifenóis e efeitos benéficos à saúde. Souza e colaboradores (2018) investigaram os efeitos do extrato da marcela em linhagem de glioma e neurônios e astrócitos isolados de ratos, com resultados obtidos relacionados a neuroproteção e um potencial efeito antiproliferativo ao tumor de glia.

Além disso, a planta tem demonstrado diversos efeitos neuroprotetores em modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Estudos recentes indicam que os flavonoides e outros polifenóis presentes na planta modulam sistemas dopaminérgico e colinérgico, contribuindo para a proteção contra neurodegeneração, como observado em modelos de *Caenorhabditis elegans* expostos a reserpina ou manganês, e em análises *in silico* que apontam interação com vias terapêuticas relevantes para Parkinson e Alzheimer. Em modelos celulares, a infusão de Marcela reduziu danos ao DNA, apoptose e estresse oxidativo em células neurais humanas SH-SY5Y expostas à rotenona, além de estimular proliferação celular. A capacidade de diferenciação neuronal também foi demonstrada em células PC12, onde a infusão promoveu formação de neuritos e alterações morfológicas comparáveis ou superiores ao fator de crescimento nervoso (NGF), superando a ação isolada de flavonoides como quercetina e luteolina. Estudos de isolamento de flavonoides confirmaram que compostos como a quercetina apresentam maior eficácia neuroprotetora, enquanto outros, como a 3-O-metilquercetina, mostraram efeito limitado, indicando que a combinação de metabólitos contribuem sinergicamente para os efeitos observados. Além disso, flavonoides de Marcela também demonstraram atividade anticancerígena em linhagens de glioma, sugerindo potencial terapêutico adicional no SNC. Esses achados reforçam a relevância da Marcela como fonte natural de compostos bioativos com efeitos neuroprotetores e diferenciadores celulares, destacando seu potencial para futuras pesquisas em neuroproteção e terapias adjuvantes em doenças neurodegenerativas.

Apesar das evidências promissoras, os estudos sobre *Achyrocline satureioides* ainda são limitados por desenhos predominantemente *in vitro* e pela ausência de ensaios clínicos. A falta de padronização de extratos e o desconhecimento da biodisponibilidade dos flavonoides dificultam a extrapolação para humanos. Futuras pesquisas devem explorar formulações farmacotécnicas otimizadas (como nanoemulsões ou lipossomas) e ensaios clínicos controlados, visando confirmar a eficácia e segurança da planta em

distúrbios neuropsiquiátricos.

CONCLUSÃO

Em síntese, os estudos sobre *Achyrocline satureioides* (Marcela) demonstram que a planta exerce efeitos benéficos sobre o sistema nervoso central, principalmente por meio de ações antioxidantes, antiapoptóticas e neuroprotetoras. Seus flavonoides, especialmente quercetina e luteolina, atuam na modulação de vias dopaminérgicas e colinérgicas, reduzindo danos oxidativos e promovendo a diferenciação e a sobrevivência neuronal. Esses achados indicam o potencial da Marcela como fonte natural de compostos bioativos com relevância terapêutica para a prevenção e o tratamento de distúrbios neurodegenerativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARREDONDO, M. F. et al. Cytoprotection by *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 91, n. 1, p. 13-20, mar. 2004.

BALESTRIN, L. A. et al. *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Asteraceae) extract-loaded nanoemulsions as a promising topical wound healing delivery system: in vitro assessments in human keratinocytes (HaCaT) and HET-CAM irritant potential. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 8, p. 1241, ago. 2021.

BARBISAN, F. A ação anti-inflamatória do lítio é influenciada por fatores genéticos, nutricionais e fármacos antidepressivos: estudo in vitro. 2017. 198 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017

BARIONI, E. D. et al. *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. hydroalcoholic extract inhibits neutrophil functions related to innate host defense. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p. 787916, 2013.

BIANCHI, S. E. et al. *Achyrocline satureioides* review: from the pharmacochemical diversity to the technological development of products. *Fitoterapia*, v. 168, p. 105537, jul. 2023.

BIANCHI, S. E. et al. *Achyrocline satureioides* compounds achyrobichalcone and 3-O- methylquercetin induce mitochondrial dysfunction and apoptosis in human breast cancer cell lines. *IUBMB Life*, v. 72, n. 10, p. 2133-2145, out. 2020.

BIANCHI, S. E. et al. Semi-preparative isolation and purification of phenolic compounds from *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. by high-performance counter-current chromatography. *Phytochemical Analysis*, v. 30, n. 2, p. 182-192, 2019.

CALIS, Z.; MOGULKOC, R.; BALTACI, A. K. O papel dos flavonoides na neurodegeneração e neuroinflamação. *Nutrients*, v. 20, n. 15, p. 1475-1488, 2020.

CAO, L. et al. Quercetin-3-methyl ether suppresses human breast cancer stem cell formation by inhibiting the Notch1 and PI3K/Akt signaling pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 42, n. 3, p. 1625-1636, set. 2018.

CARINI, J. P. et al. Isolation of achyrobichalcone from *Achyrocline satureioides* by high- speed countercurrent chromatography. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 16, n. 1, p. 66-71, 2015.

COOK, S. C.; SCHWARTZ, A. C.; KASLOW, N. J. Evidence-based psychotherapy: advantages and

challenges. *Neurotherapeutics*, v. 14, n. 3, p. 537-545, jul. 2017.

DA CRUZ, I. B.; CHELOTTI, M. E. et al. *Achyrocline satureioides* infusion, popularly prepared and consumed, has an in vitro protective effect on human neural cells exposed to rotenone. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 332, p. 118350, mai. 2024.

EID, H. M.; HADDAD, P. S. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*, v. 24, n. 4, p. 355-364, 2017.

FERREIRA, R. O.; CARVALHO, M. G.; SILVA, T. M. S. Ocorrência de biflavonoides em Clusiaceae: aspectos químicos e farmacológicos. *Química Nova*, v. 35, n. 11, p. 2271-2277, 2012.

GERMAN-PONCIANO, L. J. et al. Advances in the preclinical study of some flavonoids as potential antidepressant agents. *Scientifica*, v. 2018, n. 2963565, p. 1-14, 2018.

IMRAN, M. et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 112, p. 108612, abr. 2019.

KADARIAN, C. et al. Atividade hepatoprotetora de *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. *Pharmacological Research*, v. 45, n. 1, p. 57-61, jan. 2002.

LEE, Y. H. et al. Synthesis of (2-amino)ethyl derivatives of quercetin 3-O-methyl ether and their antioxidant and neuroprotective effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 23, n. 15, p. 4970-4979, ago. 2015.

LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective serotonin reuptake inhibitors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 250, p. 135-144, 2019.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. *The Lancet*, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, nov. 2018.

MARON, E.; NUTT, D. Marcadores biológicos de transtorno de ansiedade generalizada. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 19, n. 2, p. 147-158, jun. 2017.

MENTZ, L. A.; LUTZEMBERGER, L. C.; SCHENKEL, E. P. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul: notas sobre a obra de D'Ávila (1910). *Caderno de Farmácia - UFRGS*, v. 3, n. 1, p. 25-48, 1997.

MIRZAEI, F. et al. The effectiveness of herbal medicines on cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. 10, p. 972-985, out. 2022.

NGUYEN, T. L. A.; BHATTACHARYA, D. Atividade antimicrobiana da quercetina: uma abordagem ao seu princípio mecanicista. *Molecules*, v. 27, n. 8, p. 2494, abr. 2022.

PENG, G. J. et al. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. *Current Neuropharmacology*, v. 13, n. 4, p. 514-523, 2015.

PEREIRA, A. M. S. et al. *Formulário de preparação extemporânea: farmácia da natureza – chás medicinais*. 1. ed. São Paulo: Bertolucci, 2017. p. 270

PATEL, R. V. et al. Potencial terapêutico da quercetina como agente cardiovascular. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 155, p. 889-904, jul. 2018.

RETTA, D. et al. Maracá, a promising medicinal and aromatic plant from Latin America: a review. *Industrial Crops and Products*, v. 38, p. 27-38, 2012.

SALGUEIRO, A. C. et al. In vitro and in silico antioxidant and toxicological activities of

Achyrocline satureioides. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 194, p. 6-14, dez. 2016.

SIMÕES, C. M. et al. Investigações farmacológicas em *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., Compositae. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 22, n. 3, p. 281-293, abr. 1988.

TARTT, A. N. et al. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 6, p. 2689-2699, jun. 2022.

THIBAUT, F. Future paths in psychopharmacology. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 2, p. 115-116, 2019.