

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO E ANTIFÚNGICO DO ANIS- ESTRELADO (*ILLICIUM VERUM* HOOK F.)

TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL POTENTIAL OF STAR ANISE (*Illicium* *verum* HOOK F.)

Rafael Aleixo dos Santos Silva **1**
Rodrigo José Nunes Calumby **2**
Íris Karolayne da Silva Santos **3**
Sâmia Andréia Souza da Silva **4**
Lara Mendes de Almeida **5**
Ticiano Gomes do Nascimento **6**
Irialdo Diniz Basilio Júnior **7**

Farmacêutico, UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6118545317441578>. **1**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3131-0293>.
E-mail: rafael-aleixo@hotmail.com

Farmacêutico, UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4983598747086439>. **2**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2313-5552>.
E-mail: rjnc_biomed@hotmail.com

Farmacêutica, UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2878122343480251>. **3**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7108-5481>.
E-mail: karolayneiris.ss@gmail.com

Doutora em produtos naturais e sintéticos bioativos pela **4**
UFPB, docente do curso de farmácia da UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1813665872419232>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9878-1719>.
E-mail: sass@esefar.ufal.br

Doutora em Ciências pela USP, professora visitante da UFAL. Lattes: **5**
<http://lattes.cnpq.br/5770030131172359>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5221>. E-mail: laraméal@gmail.com

Doutor em produtos naturais e sintéticos bioativos pela UFPB, **6**
docente do curso de farmácia da UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6296388037177344>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-8764>.
E-mail: ticianogn@yahoo.com

Doutor em produtos naturais e sintéticos bioativos pela UFPB, **7**
docente do curso de farmácia da UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3328106717405795>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-3842>.
E-mail: irinaldodiniz@gmail.com

Resumo: *Illicium verum*, conhecido no Brasil como anis-estrelado, é uma planta perene nativa de regiões asiáticas, tradicionalmente usada para o tratamento de desconfortos abdominais de baixa gravidade. Dado seu reconhecido uso, foi realizada uma prospecção tecnológica em bancos de dados de patentes e de artigos científicos com ênfase em sua atividade antibacteriana e antifúngica, afim de investigar suas aplicações na pesquisa e em tecnologia. A pesquisa de patentes (classificação A61K) e de artigos foi efetuada de 04 a 13 de setembro de 2019, em bases gratuitas e pagas. A análise de patentes evidenciou que as aplicações com finalidade antimicrobiana envolviam preparações cosmeceúticas e a de artigos, que sua atividade antimicrobiana se deve ao anetol, componente majoritário do óleo essencial de anis-estrelado. Os resultados desta pesquisa sugerem o grande interesse dos depositantes no desenvolvimento e na pesquisa em produtos de origem natural, visto o grande passo do setor nos últimos anos.

Palavras-chave: *Illicium verum*. Antibacteriano. Antifúngico. Prospecção tecnológica.

Abstract: *Illicium verum*, it is known in Brazil as star anise, it is a perennial plant native to Asian regions, traditionally used to treat low-severity abdominal discomfort. Due to its recognized use, a technological prospection was performed in patent databases and scientific articles with emphasis on its antibacterial and antifungal activity, besides investigating its applications in research and technology. A patent search (A61K classification) and articles was conducted from September 4th to September 13th, 2019, on a free and paid basis. A patent analysis shows that applications with antimicrobial use involve cosmetic and article preparations, that their antimicrobial activity should develop an anethole, the main component of star anise essential oil. The results of this research suggest the great interest of the depositors in the development and research in products of natural origin, considering the big step of the sector in the last years.

Keywords: *Illicium verum*. Antibacterial. Antifungal. Technological prospecting.

Introdução

Illicium verum Hook. f. (Schisandraceae), conhecido popularmente como anis-estrelado, badiana ou badiana-da-china (BRASIL, 2019) é uma árvore perene de porte médio, originária do sudoeste da China, cultivada em zonas tropicais e subtropicais da Ásia (ZHOU et al., 2016). Os frutos secos podem ser utilizados como condimento alimentar, dado seu sabor adocicado ou no preparo de bebidas, sendo um tempero introduzido na Europa desde o século XVII (WANG et al., 2011).

Existem diversas atribuições terapêuticas do seu uso que vão desde a droga *in natura*, pó e o óleo essencial (OE), reconhecido por diversas farmacopéias como a chinesa e a brasileira, por exemplo. Na forma de infuso (chá medicinal), ele é mencionado como antitérmico, no alívio de dores e de cólicas, nos casos de vômito e em dores na região lombar e no reumatismo. As sementes são deglutidas após as refeições para melhorar a digestão. Do pó também são feitos chás para tratar crises nervosas, insônia e como sedativo (WANG et al., 2011).

Do ponto de vista científico, a literatura reporta diversas atividades farmacológicas relacionadas ao OE, sendo descritas como antibacteriano (WESELER et al., 2005; FREIRE et al., 2011; LUÍS et al., 2019) antifúngico (NARDONI et al., 2015; DWIVEDY et al., 2018; ROCHA NETO et al., 2019), anti-inflamatório (WEI; SHIBAMOTO, 2010), antioxidante (YANG et al., 2012; ALY et al., 2016; YU et al., 2018) e antiviral (KOCH, 2005; ASTANI et al. 2011). O OE contém o *trans*-anetol (1-metoxi-4-[(E)-prop-1-enil]benzeno), um fenilpropanóide que pode chegar a concentrações em torno de 90% da sua composição total (SUNG et al., 2012; SUNG et al., 2013), ao qual lhe são referidas suas principais atividades.

A análise do mercado mundial dos frutos de *I. verum* é muito difícil, porque os dados disponíveis são incompletos, imprecisos e, às vezes, conflitantes. A Organização para a Agricultura Alimentar dos Estados Unidos, é a única fonte oficial de dados para os principais parâmetros econômicos relativos à produção e ao comércio mundial do anis-estrelado, embora esses dados sejam cumulativos a espécie. De fato, neste caso, é muito difícil estimar o quanto da espécie é produzida, importada e exportada mundialmente, pois, muitas vezes, diversos institutos do comércio exterior dão o mesmo domínio genérico a diferentes produtos (RAPISARDA, 2004).

No que diz respeito às prospecções tecnológicas, estas podem ser compreendidas como “qualquer exploração do que deve acontecer e do que nós devemos querer que venha a acontecer” ou como “o estudo do futuro para o desenvolvimento de uma atitude estratégica para a criação de um futuro desejável”. Esses métodos vêm sendo utilizados há décadas por grupos públicos ou privados, como uma forma de guiar os esforços feitos para o engrandecimento de tecnologias (MAYEROFF, 2008).

O caminho percorrido por uma tecnologia desde a sua gênese (protótipo) até sua chegada ao mercado, de acordo com Kupfer e Tigre (2004), é dividida em três fases: *invenção* (criação da técnica ou produto), *inovação* (ineditismo da criação ou melhoramento da uma criação já existente no mercado) e *difusão* (adesão a invenção em um dado período). No caso de uma inovação farmacêutica, esta ocorre devido a: alteração das propriedades do composto, como a da estrutura química do Princípio Ativo, PA (ARONSON, 2008; AKKARI et al., 2016); da forma farmacêutica, sendo o composto capaz de apresentar novas propriedades, podendo este não ser necessariamente pioneiro no mercado; farmacológico ou farmacodinâmico, entendido como o PA que apresente um novo alvo terapêutico ou que possua menos efeitos colaterais em relação a um composto já existente que atue no mesmo alvo (ARONSON, 2008).

O mercado atual de medicamentos equivale a cerca de 1,1 tri de dólares, dos quais 35% possuem como fonte direta ou indireta derivados de produtos naturais. Deste percentual, sua maioria (25%) correspondem ao uso de plantas. Esses recursos, além de serem utilizados para o descobrimento e desenvolvimento de drogas semissintéticas são aproveitados como matéria-prima para novas drogas e fitomedicamentos (CALIXTO, 2019). A adesão a este tipo de farmacoterapia deve-se a menor quantidade de efeitos adversos/colaterais e a facilidade econômica de acesso, se comparado aos medicamentos sintéticos.

Dados sobre o mercado de fitoterápicos no Brasil evidenciam uma redução significativa no registro destes produtos em 72% entre 2009 a 2015, indicando que o mercado nacional se encontra mais concentrado, dado o menor número de empresas da área e diretamente proporcional a quantidade registros feitos. Quanto ao uso de proteção intelectual, relata-se que este é feito por

53% de empresas nacionais, enquanto que 50% fazem uso de bancos de patentes ou outros bancos de dados para a pesquisa ou na identificação da tecnologia de interesse (HASENCLEVER et al., 2017).

Em outro estudo feito por França; Vasconcellos (2018), em que uma análise de pedidos de patentes de fitoterápicos no Brasil no período de 1995-2017 foi avaliada, observou-se o depósito de 876 patentes no Brasil, seguido dos Estados Unidos (US), com 432 pedidos, França (102), Alemanha (78), Reino Unido (49), Itália (46), Japão (45), República da Coreia (32), dentre outros. Os depositantes deste tipo de patente, em sua maioria (43%), são inventores independentes, ou seja, inventores individuais autônomos ou vinculados a alguma instituição ou empresa (geralmente de pequeno porte), seguidos de universidades federais (19%), universidades estaduais (6%) e de outras federais em cotitularidade (4%).

Levando-se em consideração o crescimento massivo em investimentos na área de saúde e por suposto, farmacêutica, e, além do constante interesse da pesquisa no descobrimento e desenvolvimento de novas tecnologias no âmbito da inovação, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento descritivo sobre a frequência do uso de *I. verum* através de sua prospecção tecnológica, dando ênfase às suas atividades antibacteriana e antifúngica, obtida em bancos de dados de artigos científicos e de patentes.

Metodologia

A pesquisa foi efetuada durante o mês de setembro de 2019 (período de 04/09 a 13/09). Para o desenvolvimento da prospecção, foram realizadas buscas de patentes depositadas nas bases de dados do *Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)* (Brasil), *European Patent Office (EPO)*, *World Intellectual Property Organization (WIPO)*, *Derwent Innovations Index*, *The LENS*, utilizando-se as palavras-chaves "*Illicium verum*", "antibacterial" e "antifungal", associadas entre si pelo descritor booleano "AND". Para refinamento da pesquisa foram analisados documentos de patentes de acordo com a classificação de patentes IPC (*International Patent Classification*), na área de abrangência A61K, relativa a preparações com finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

A busca por artigos científicos foi realizada a partir de artigos publicados nas bases de dados *Web of Science*, *ScienceDirect*, *PubMed*, *Scielo*, *Nature* e *The LENS*, utilizando como descritores: "*Illicium verum*" combinado com os termos "antibacterial" ou "antifungal" nos campos de pesquisa utilizando o conector booleano AND. Os artigos foram avaliados quanto à base indexada, ano de publicação e principais achados, tendo como foco principal os estudos que descrevessem as aplicações antibacterianas e antifúngicas do extrato ou do óleo essencial da referida espécie.

Os critérios de exclusão utilizados no presente estudo tanto para patentes quanto artigos científicos incluíram: a) artigos repetidos e b) artigos que apresentassem outras propriedades farmacológicas que não tivessem relação direta da pesquisa.

A busca nas bases de dados de artigos científicos e patentes foi realizada sem recorte de tempo, sendo consultados, portanto, todos os artigos científicos e documentos de patentes disponíveis para consulta durante o período estudado.

Resultados e Discussão

Análise dos bancos de dados de patentes

A busca inicial pelo termo isolado "*Illicium verum*" e dos termos combinados "*Illicium verum*" and "antibacterial" e "*Illicium verum*" and "antifungal" evidenciaram resultados expressivos, os quais estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Resultados dos descritores nas bases de patentes do estudo.

Descritor(es)	Base consultada					
	INPI	WIPO	FPO	EPO	The LENS	DERWENT
" <i>Illicium verum</i> "	1	1078	106	756	1305	249
" <i>Illicium verum</i> " AND "antibacterial"	0	148	26	17	162	13

“Illicium verum” AND “antifungal”	0	117	25	3	130	4
-----------------------------------	---	-----	----	---	-----	---

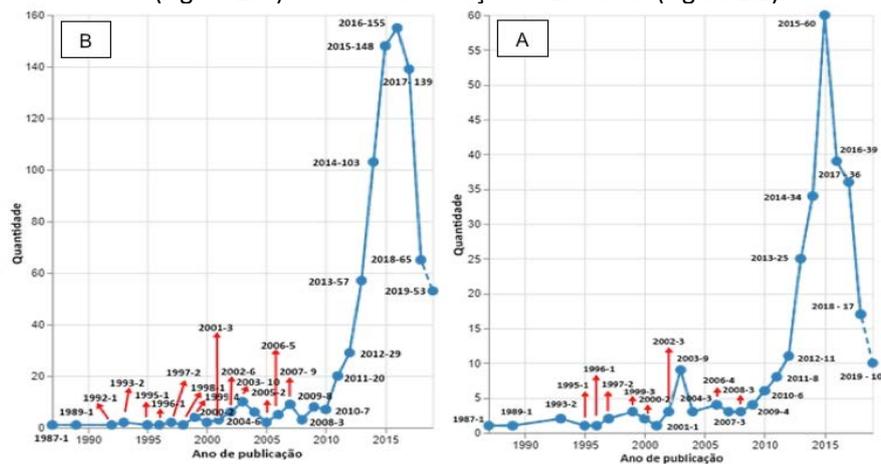
Fonte: Elaborada pelos autores (2019).

Numa visão geral dos dados brutos da busca, observa-se que somente o INPI, única base nacional para depósito de patentes, apresentou apenas um resultado para o termo isolado “*Illicium verum*”. A leitura do resumo deste pedido de depósito da patente, fazia menção ao ácido chiquímico, substância encontrada no extrato do anis-estrelado, utilizada pela indústria farmacêutica como o precursor para a produção do Tamiflu® (fosfato de oseltamivir), medicamento da classe aos antivirais, para o tratamento da gripe influenza (WANG et al., 2011). A patente propõe um novo método de obtenção desta substância a partir de duas variedades do café verde (*Coffea arabica*). A busca por novas fontes de ácido chiquímico, deve-se ao fato de que o anis-estrelado não é uma planta nativa do Brasil e tampouco produzida aqui, ao contrário do café, em que o país se destaca como um dos maiores produtores, exportadores e consumidores do mundo (NUTELS et al., 2018).

Com relação aos resultados das demais bases de dados, o The LENS revelou possuir o maior número de resultados para todos os termos escolhidos nesta pesquisa, seguida da WIPO. Atualmente, o The LENS possui a maior parte de informações relacionados a documentos de patentes do mundo. A cobertura sobre tais informações contempla bases de dados como o *DocDB do Escritório Europeu de Patentes desde 1907, Aplicações USPTO de 2001, Concessões USPTO desde 1976, USPTO, Escritório Europeu de Patentes (EP) desde 1980, WIPO PCT desde 1978 e dados da IP Austrália*. A tendência é que nos próximos 2 anos o The LENS possua em torno de 95% das informações sobre depósitos de patentes e na literatura científica (The LENS, 2019).

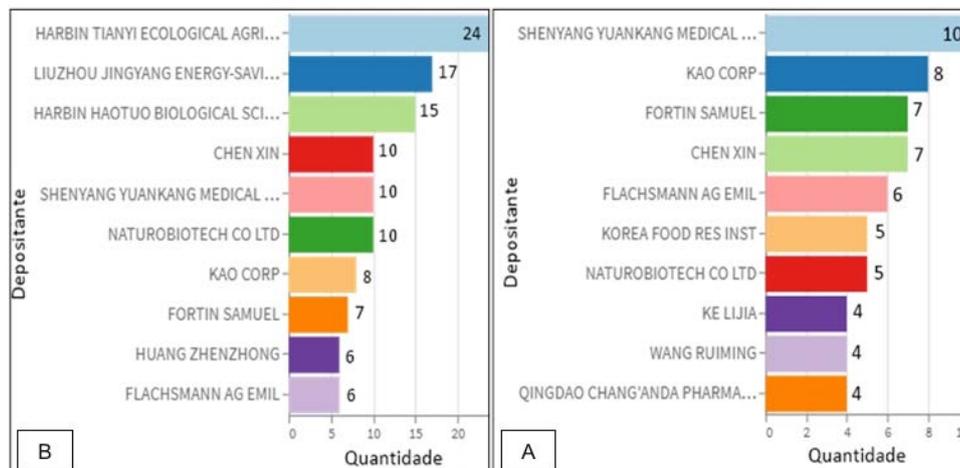
Nesta primeira etapa foi feita uma busca com o termo isolado “*Illicium verum*” no The LENS, fazendo um registro do histórico de patentes; sem e com a classificação “A61K” (figura 1), selecionando apenas no campo de pesquisa a busca do termo junto ao título, resumo e reivindicações. Do mesmo modo, foi feito um levantamento do número de depositantes (figura 2).

Figura 1. Quantidade de publicações de patentes (ano-número de patentes) envolvendo “*Illicium verum*” sem (Figura 1.A) e com a classificação A61K do CIP (Figura 1.B).



Fonte: Plataforma The LENS (2019).

Figura 2. Quantidade de patentes por depositantes envolvendo “*Illicium verum*” sem (Figura 2.A) e com a classificação A61K na CIP (Figura 2.B).



Fonte: Plataforma The LENS (2019).

De acordo com os dados fornecidos pelo The LENS, as aplicações de patentes envolvendo *Illicium verum* começaram a ocorrer em 1987, pela Nitto Electric Ind Co (Japão), intitulada de “Tacky Plaster”, um emplastro ou cataplasma, uma forma farmacêutica de aplicação transdérmica, obtido pela incorporação de *I. verum* com outras espécies vegetais para tratamento de dermatites sob o registro “JP S6233122 A”. As aplicações de patentes foram discretas até a segunda década dos anos 2000, quando em 2011 houve um registro de 20 aplicações de patentes, chegando ao ápice em 2016, registrando 155 aplicações. Nos anos de 2017, 2018 e 2019, foi registrada uma queda significativa na quantidade de depósitos. A busca envolvendo a CIP “A61K” exibiu seu auge em 2015, com 60 depósitos de patentes, sofrendo uma queda quase pela metade no ano seguinte, com 39 depósitos e chegando em 2019 a 1/3 do enunciado em 2015 (Fig. 1.B).

Os dados da figura 2 mostram que os depositantes de patentes puderam ser compreendidos pelos autores, como representantes de diferentes segmentos da área tecnológica (Fig. 2.A). Nesse contexto, tem-se a *Shenyang Yuankang Medical Devices Co Ltd* (10), a *Kao Corporation* (8), a *Fortin Samuel* e *Chen Xin*, ambas com 7, como as maiores depositantes para a CIP A61 (Fig. 2.B). O aumento de pedidos durante os períodos anteriormente citados, pode ter uma relação com o uso de um produto natural com propriedades medicinais previamente conhecidas, atraindo a atenção de empresas, com aplicações na área farmacêutica, cosmeceutica, de estética, higiene e beleza (NUTELS, et al., 2018).

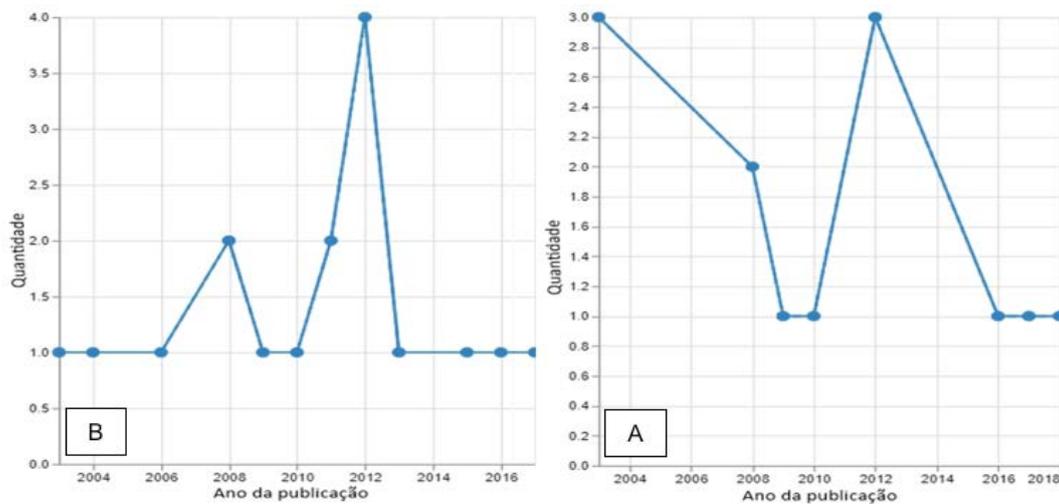
A Classificação Internacional de Patentes é dividida em 8 seções (de A-H), sendo a seção “A” destinada a necessidades humanas. A subseção “61”, refere-se a área de ciência médica ou veterinária ou higiene. Por fim, o item “K” classifica a subseção por sua finalidade: preparações médicas, odontológicas e higiênicas, das quais se ramificam em outras mais específicas quanto a sua origem e quanto ao seu uso. As CIP’s encontradas com mais frequência para a área de abrangência A61K foram: **A61K 8/97** (44), que é destinada a *cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal derivados de algas, líquens, fungos ou plantas; derivados dos mesmos*; a **A61K 36/0**, que trata de *Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos, p. ex. medicamentos tradicionais à base de ervas* e a **A61K 36/9068**: *preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos, p. ex. medicamentos tradicionais à base de ervas das Zingiberaceae (família do gengibre), Zingiber, p. ex. gengibre* (WIPO, 2019), ambas com 29 citações cada. Os resultados sem levar em consideração a CIP A61K, conduziram a 44 entradas da A61K 8/97, a primeira supracitada, indicando que se tratam das mesmas patentes.

Das 844 patentes encontradas sem utilização da CIP A61K nos filtros de busca, 788 são depósitos e 52 foram concedidas. Os demais resultados referem-se a relatos de pesquisa (2), a ambíguo (1) e desconhecido (1). A China é o país com maior quantidade de jurisdições de patentes, com 681 resultados, seguida da Coreia do Sul, Estados Unidos e da base de dados da WO, com 62, 37 e 24, respectivamente. Confrontado com os resultados cruzados com o filtro A61K da

pesquisa, o número de patentes reduziu-se para 289, de modo que 254 foram de depósitos e 33 de patentes concedidas. China, Estados Unidos, Coreia do Sul e Japão são as despontam no ranking de jurisdições com 183, 31, 28 e 17, nesta ordem, ratificando a hegemonia de países asiáticos no domínio legal de suas inovações.

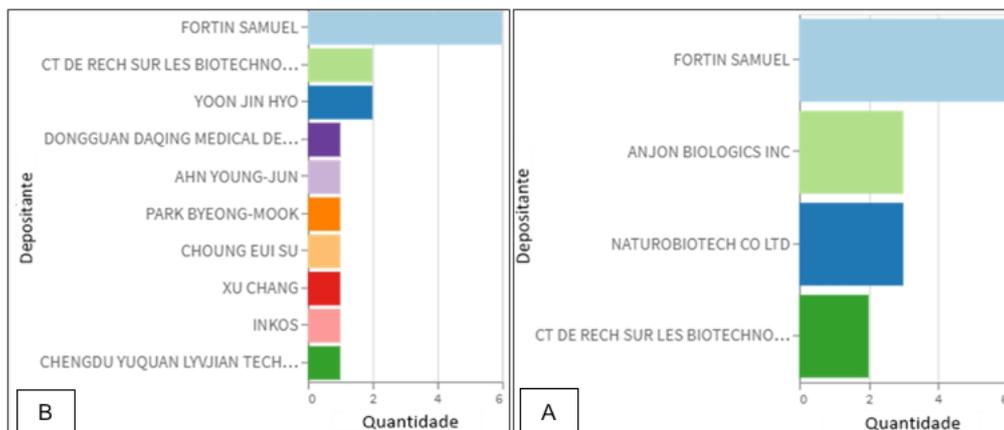
Também foi realizada uma busca na base de dados do The LENS relacionando as combinações dos termos “*Illicium verum*” and “antibacterial” e “*Illicium verum*” and “antifungal” utilizando a classificação internacional de patentes (A61K) para observar a dimensão dos depósitos feitos da espécie relacionadas a estas atividades. As figuras 3 e 4 exibem a quantidade de publicações/ano e por depositários/ano.

Figura 3. Relação entre a quantidade de depósitos de patentes por ano para “*Illicium verum*” and “antibacterial” (Figura 3.A) e “*Illicium verum*” and “antifungal” (Figura 3.B) de acordo com o filtro A61K.



Fonte: Plataforma The LENS (2019).

Figura 4. Relação entre a quantidade de depositantes para “*Illicium verum*” and “antibacterial” (Figura 4.A) e “*Illicium verum*” and “antifungal” (Figura 4.B) para o filtro “A61K”.

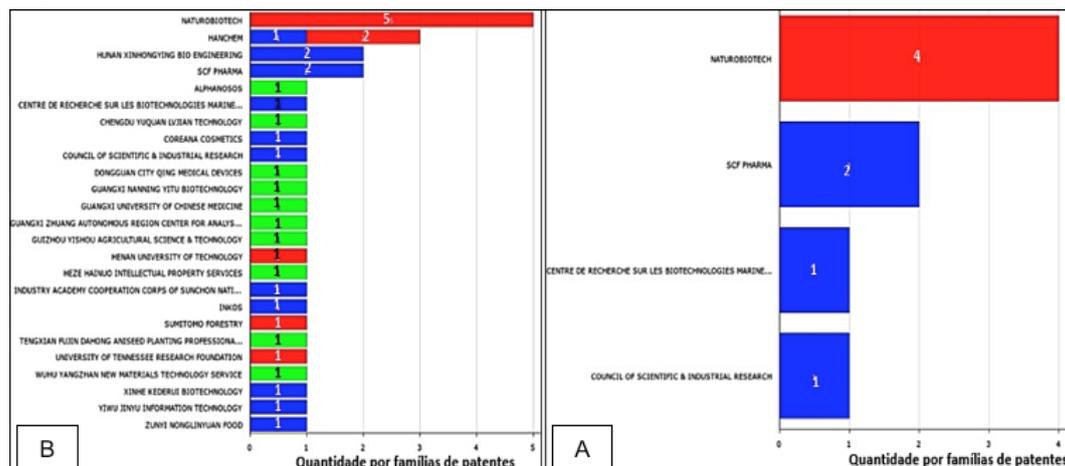


Fonte: Plataforma The LENS (2019). Legendas: CT DE RECH SUR LES BIOTECHNO: Ct De Rech Sur Les Biotechnology; DONGGUAN DAQING MEDICAL DE: Dongguan Daqing Medical Devices Co Ltd; CHENGDU YUQUAN LYVJIAN TECH CO LTD: Chengdu Yuquan Lyvjian Tech Co Ltd.

Observa-se na figura 3.A que a maioria dos depósitos de patentes para preparações envolvendo *Illicium verum* com finalidade antibacteriana, teve seu pico em 2012, num total de 4 pedidos, seguida de 2008 e 2011, com 2 cada. O depósito mais atual, realizado em 2017, foi feito pela *Chengdu Yuquan Lyvjian Tech Co Ltd*, empresa chinesa com número de patente CN107343865

A. Entre 2004-2017, houve a ocorrência de um pedido/ano. Para os pedidos de preparações da espécie com finalidade antifúngica, tem-se entre 2003 e 2012, 3 pedidos de depósitos de patentes para cada ano, seguido de 2008 com dois, totalizando treze pedidos, sendo o mais atual feito em 2018, pela *Companhia Anjon Biologics Inc* com registro de patente “US20064775 A1”. Ainda sobre esta busca, salienta-se a baixa quantidade de depósitos envolvendo preparações antibacterianas e antifúngicas, assim como a de depositantes, ao qual se destaca a *Fortin Samuel* com seis aplicações em ambas. Na figura 5, dados sobre o *status* atual das patentes foi gerada com dados obtidos pelo Questel (ORBIT, 2019). A *Naturobiotech Co Ltd.* se destaca nos dois casos por ter o maior número de depósitos inativos, ou seja, patentes que expiraram após o seu período de concessão.

Figura 5. Status dos requerimento de patentes para “*Illicium verum*” and “antibacterial” (Figura 5.A) e “*Illicium verum*” and “antifungal” (Figura 5.B) na área A61K.



Fonte: Questel, ORBIT (2019). **Legenda:** verde (patentes pendentes), azul (patentes concedidas), vermelho (patentes inativas).

Após a filtragem da pesquisa, foi feita uma análise quanto aos títulos e resumos após a busca avançada em todas os bancos de dados de patentes. Notou-se que grande parte dos depósitos não tinham relação com o presente tema, corroborada pela leitura dos resumos, os quais apresentavam outras indicações de uso para os registros de patentes, tais como tratamento de alergias, inflamações, cânceres, etc. Boa parte dos artigos foram excluídos nesta fase principalmente por estarem presentes em mais de uma base de patentes. Isto deve-se a reivindicação do titular da patente que anseia no protecionismo da mesma, para que terceiros não as clamem por outro pedido com o cunho de abrir novas possibilidades do invento (NUTELS et al., 2018). Este critério de busca também fora empregado aos nossos filtros de pesquisa.

A presente prospecção de patentes, reportou 11 depósitos de patentes que atenderam aos requisitos deste estudo, das quais 27% foram requeridas pela *Naturobiotech Co Ltd*, já citada. A CIP mais frequente foi a A61K 8/97, correspondendo a 45% dos resultados com aplicações na área cosmeceutica. Cosmeceuticos podem ser entendidos como cosméticos que proporcionam efeitos semelhantes aos dos medicamentos, com segurança e eficácia certificadas por metodologias validadas internacionalmente, podendo entre outros, ser utilizado como suporte ao tratamento medicamentoso (DIEAMANT et al., 2012).

Análise dos bancos de dados de artigos científicos

O *trans*-anetol é caracterizado como o principal componente presente no OE de *I.verum*. Deste modo, fizemos um levantamento também em bases de artigos científicos utilizando os mesmos descritores e suas combinações, visando investigar a relação deste componente químico presente na espécie e sua relação com a atividade antimicrobiana e antifúngica. Os resultados da busca estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Resultados das buscas em bancos de dados de artigos científicos.

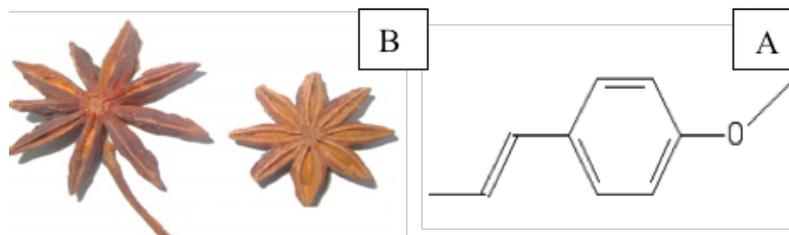
Descritor(es)	Bases consultadas						
	Science Direct	The LENS	Scielo	Scopus	BioMed	PubMed	Nature
" <i>Illicium verum</i> "	500	568	9	359	19	553	4
" <i>Illicium verum</i> " AND "antibacterial"	144	55	1	28	1	150	0
" <i>Illicium verum</i> " AND "antifungal"	119	44	0	29	1	108	0

Fonte: Elaborada pelos autores (2019).

Os resultados expressos na tabela 2 confirmam a grande quantidade de artigos científicos para o termo "*Illicium verum*", encabeçada pela base de dados The LENS, com 568 resultados, seguida da PubMed (553), ScienceDirect (500) e Scopus (359). Na combinação entre os termos "*Illicium verum*" and "antibacterial", o PubMed apresenta a maior quantidade de resultados, com 150 achados, seguida da Science Direct, com 144 e The LENS com 55. Já para "*Illicium verum*" and "antifungal", Science Direct desponta com o maior qualitativo, com 119, seguido PubMed e The LENS com 108 e 44 resultados, nesta ordem. Apesar da grande quantidade de resultados, salienta-se que boa parte dos artigos selecionados por cada base estão presentes nas demais, gerando artigos repetidos, como no caso da Scopus e Science Direct, ambos indexados pela Elsevier, por exemplo. Assim, se fez necessária uma pesquisa avançada em cada banco de dados, a fim de se obter resultados mais precisos e satisfatórios. Levando em consideração que grande parte das atividades farmacológicas do *I. verum* são atribuídas ao anetol presente no OE, esta revisão bibliográfica deu ênfase a estudos feitos com bactérias e fungos de importância clínica, em que o OE foi testado para avaliação da sua atividade frente a microrganismos patogênicos.

O anetol, marcador químico do OE de anis-estrelado existe nas formas isômeras *cis* e *trans*, sendo esta última a de maior interesse farmacológico. Sua estrutura química é representada na figura 6.B. O anetol é caracterizado como uma substância límpida, que varia do incolor ao âmbar e ligeiramente solúvel em água, mas altamente solúvel em etanol. Por ser treze vezes mais doce que o açúcar, é comumente usado na preparação de licores em várias partes do mundo e devido ao seu odor agradável, é utilizado como mascarante de maus odores em diversas *commodities*, como sabonetes, dentífricos, enxaguatórios bucais, etc. É também utilizado como aromatizante, em diversas nas indústrias de alimentos, cigarros, etc. (MARINOV; VALCHEVA-KUZMANOVA, 2015).

Figura 6. Fruto seco de *I. verum* (Figura 6.A); estrutura química do Anetol (Figura 6.B).



Fonte: Figura 6.A - WANG et al. (2011). Figura 6.B - Elaborada pelos autores (2019).

Além de recorrente no OE dos frutos secos de *I. verum* (figura 6-A), o anetol pode ser encontrado na natureza em outras espécies vegetais, como, por exemplo, *Pimpinella anisum* (erva-doce), *Foeniculum vulgare* (funcho), *Glycyrrhiza sp* (alcaçuz), *Magnolia sp* (magnólia), dentre outras.

Junto ao fitocomplexo onde é encontrado, sua função biológica nos vegetais que o produzem são o de proteção contra microrganismos patogênicos (vírus, fungos e bactérias), além da proteção da planta contra o ataque de predadores herbívoros. Tais compostos voláteis, lhe conferem caráter alelopático, ou seja: inibem o desenvolvimento de outras plantas ao redor que ofereçam risco competitivo na tomada de nutrientes importantes para o seu crescimento (MARINOV; VALCHEVA-KUZMANOVA, 2015).

Atividade antibacteriana do OE de *I. verum*

Embora a maioria dos estudos relacionados a atividade antibacteriana do *I. verum* estejam associados a ação dos extratos, diversas pesquisas descritas na literatura científica têm comprovado a atividade do OE de *I. verum* frente a várias espécies de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo esta atividade atribuída ao seu composto majoritário anetol (WANG et al., 2011). Estudo realizado por Luis et al. (2019), com o intuito de avaliar a atividade antibacteriana do OE de *I. verum* frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*, demonstrou atividade contra duas linhagens deste microrganismo, exibindo valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) que variaram de 8 a 16 µL/mL.

Yang et al. (2010) determinaram a atividade antibacteriana de *I. verum* contra patógenos resistentes a antibióticos e observaram que o anetol, anisil acetona, álcool anisílico e anisil aldeído, componentes químicos isolados do OE desta espécie vegetal, exibiram atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. O anetol apresentou maior atividade antibacteriana do que os outros componentes contra *A. baumannii*, com um valor de CIM de 0,11 mg/mL. Frente a MRSA e *P. aeruginosa*, os valores de CIM foram >1,00 mg/mL. Anisil aldeído e anisil álcool expressaram atividade antimicrobiana mais ampla contra todas as bactérias testadas, com uma faixa de CIM entre 1 e 2 mg/mL e 3 e 6 mg/mL, respectivamente. Por fim, a anisil acetona demonstrou atividade antimicrobiana contra *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, com valores de CIM de 2 e 4 mg/mL, respectivamente. Esses resultados indicam que, muito embora o anetol seja o componente principal do *I. verum* e essencial para a atividade antibacteriana, os compostos aldeído anisílico, anisil acetona e álcool anisílico podem contribuir com o espectro total desta atividade, exibindo efeito sinérgico, tal como os demais componentes encontrados no óleo.

Ebani et al. (2018), investigaram a atividade antimicrobiana do OE de *I. verum* contra cepas multirresistentes de *Escherichia coli* e *Enterococcus* isoladas de cães e gatos com infecção urinária e observaram atividade moderada frente a *E. coli*, com CIMs que variaram entre 152 a 611 µg/mL. Em contrapartida, não foi verificada atividade sobre as cepas de *Enterococcus*. Essa diferença na ação poderia estar relacionada à estrutura diferente da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, também suposto por Benmalek et al. (2013) que encontraram resultados semelhantes ao avaliarem a atividade de *I. verum* frente a isolados de *E. coli* (ATCC 25922) e *S. aureus* (ATCC 43300) por meio do método de disco difusão.

Hawrelak et al. (2009) realizaram estudo visando determinar a atividade de diversos óleos essenciais como agentes no tratamento da disbiose e verificaram atividade de *I. verum* frente a diversas bactérias comuns da microbiota gastrointestinal de humanos, tais como *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Eubacterium limosum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Peptostreptococcus anaerobius*, com valores de CIMs de 2,2, 2,2, 0,5, 0,55, 0,275, 4,5, >4,5, >4,5, 4,5, >4,5 e 4,5 % (v/v), respectivamente.

No estudo realizado por Singh et al. (2005), o extrato e OE de *I. verum* foram comparados em relação a atividade antibacteriana por meio do método de difusão em ágar. O OE apresentou melhor atividade para *Salmonella typhi* e *Bacillus subtilis* com zonas de inibição de 30 e 26 mm, respectivamente. Para o extrato, a melhor atividade foi verificada frente a *S. aureus* e *Bacillus cereus*, os quais exibiram halo de inibição maior que 35 mm. Esta atividade antibacteriana pode justificada devido à presença do *trans*-anetol (94,31% em óleo volátil e 51,81% no extrato) por possuir anel aromático contendo grupo funcional polar em sua estrutura química, contribuindo para a extensão de inibição do óleo (KNOBLOCH et al., 1986).

Para bactérias causadoras de infecções orais, o OE de anis apresentou uma atividade

antibacteriana razoável com CIM >512 µL/mL para *Lactobacillus spp.* e *Streptococcus mutans* (TARDUGNO et al., 2017). Contra a *Helicobacter pylori*, uma bactéria Gram-negativa que coloniza a superfície epitelial da mucosa gástrica, o OE demonstrou alta atividade, tendo o *I. verum* apresentado CIM e Concentração Bactericida Mínima (CBM) de 294,7 e 589,4 µg/mL, respectivamente (REICHLING et al., 2009).

Atividade antifúngica do OE de *I. verum*

O anetol têm sido descrito como um poderoso antifúngico, apresentando atividade de amplo espectro. Para a *Candida albicans*, fungo que compõe a microbiota humana, mas que dada principalmente a imunodeficiência natural ou adquirida, se aproveita para causar infecções, o óleo de *I. verum* apresentou CIM de 1.517,16 µg/mL e CFM (Concentração Fungicida Mínima) de 2.248,55µg/mL (ZHAO et al., 2004). O OE também foi efetivo em outras espécies do gênero como: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. guilliermondii* (CIM de 1.169,24; 1.320,03; 1.203,50; 1.516,32; e 1.072,64 µg/ml, respectivamente) e CFM de (2.338,49; 1.741,79, 2.407,01 e 2.144,40 µg/mL) (ZHAO et al., 2004).

Em fungos dermatófitos, causadores de infecções denominadas dermatofitoses, popularmente conhecidas como micoses superficiais ou tineas em humanos, e que também acometem animais domésticos como cães e gatos, Mugnani e colaboradores, em 2012, avaliaram a atividade do OE frente a cepas de *Microsporum canis* e encontraram valores de CIM de 1-5% e CFM na faixa de 2,5-7,5 % (v/v). A dose que conseguiu inibir 50% dos isolados *in vitro* (ID₅₀) foi de 1,75% para o óleo de anis-estrelado, menor que os valores encontrados para o óleo do alecrim (*Rosmarinus officinalis*) e do limão (*Citrus limon*), que exibiram ID₅₀ de 2,34 e 4,6%, respectivamente. A análise do óleo em outras espécies de fungos causadores de dermatofitoses, confirmou sua atividade com CIM/CFM de 1,0/2,0; 1,5/5; 2,0/2,5; 3/7,5 e 3,5/5,0% (v/v) para *Microsporum gypseum*, *Trichophyton terrestre*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* e *Trichophyton erinacei* em Nardoni et al. (2015).

Dzamic et al. (2009) avaliaram a atividade antifúngica do OE de *I. verum* e *Eugenia caryophyllata*. Os resultados demonstraram que o *I. verum* apresentou boa atividade contra as espécies *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium fulvium*, *Phomopsis helianthi* e *Phoma magdonaldii* com CIM de 2,5 µL/mL.

Usando a técnica de placa de Petri invertida, Singh et al. (2005) constataram que o óleo de anis estrelado exibiu uma zona de inibição de 100% para *Fusarium moniliforme*, e inibiu efetivamente o crescimento de *Penicillium citrinum*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium viridicatum* em mais de 75% e 50% para *Aspergillus niger*. Pela técnica de intoxicação alimentar, o controle do crescimento foi mais efetivo em *F. moniliforme* e *A. flavus* com zona de inibição micelial de 75% e 50% para *P. viridicatum* e *A. niger*.

Mecanismo de ação do anetol em fungos e bactérias

Averiguando a atividade do OE de *I. verum*, *Melaleuca alternifolia* (melaleuca) e do *Cymbopogon martinii* (palmarosa) em *Penicillium expansum*, fungo patogênico causador de bolor em maçãs, Rocha Neto et al. (2019), propõem que estes óleos interagem com a membrana plasmática do fungo, causando danos a camada lipídica que leva a exposição dos componentes fundamentais a esta, como glicose, proteínas e DNA. No caso do anis-estrelado, esses eventos que explicam a morte celular fúngica foram associados a afinidade das estruturas celulares fúngicas com as do *trans*-anetol, em concentrações de 0,125 e 0,250 g/L. Este mecanismo de ação é corroborado com o proposto anteriormente por Dwivedy et al. (2018), que, avaliando a atividade de nanoencapsulados contendo OE de *I. verum* contra aflatoxina B₁ produzida pelo fungo alimentar *Aspergillus flavus*, foi notada uma diminuição nos teores de ergosterol - um dos componentes vitais da membrana fúngica - e do vazamento dos íons Ca²⁺, K⁺ e Mg²⁺, com uma CIM de 0,7 µg/mL e concentração inibitória de aflatoxina de 0,5 µg/mL.

Apesar de ainda não ser totalmente elucidado, supõe-se que o mecanismo de ação em bactérias seja o mesmo para o de fungos: ruptura da membrana dado o caráter lipofílico do anetol (YANG et al., 2010). Assim, o princípio de ação do anetol, pode ser explicado devido a sua hidrofobicidade, caráter que lhe confere interação com a membrana plasmática microbiana,

que pode acontecer tanto pelo rompimento das estruturas da membrana, resultando no extravasamento de componentes importantes para a manutenção da sua estrutura ou alterando a sua permeabilidade, modificando o fluxo de prótons e, conseqüentemente, levando a um desequilíbrio de íons intracelulares e dos demais processos metabólicos que ocorrem ao longo da célula fúngica e bacteriana, promovendo sua lise (ROCHA NETO et al., 2019).

Considerações Finais

A análise prospectiva de *I. verum* evidenciou considerável quantidade de aplicações dentro da CIP A61K, cujas jurisdições pertencem majoritariamente a países asiáticos, que pode ser explicado pelo seu uso secular atrelado ao conhecimento popular das propriedades terapêuticas e alimentares desta espécie no continente. O refinamento da pesquisa demonstrou sua aplicação na área cosmeceutica com finalidade antifúngica e antibacteriana, cujas propriedades se devem a presença do anetol, componente majoritário do óleo essencial do anis-estrelado, também presente no extrato, cujo espectro de ação é amplo, atuando sobre bactérias e fungos patogênicos em humanos e cujo o mecanismo de ação se dá pela desestabilização da membrana celular destes microrganismos, corroborados pela nossa revisão bibliográfica. Os achados desta pesquisa indicam o investimento de uma matéria-prima de origem vegetal na pesquisa e desenvolvimento de composições herbais com vastas aplicações na área da saúde.

Referências

AKKARI, A. C. S.; MUNHOZ, I. P.; TOMIOKA, J.; SANTOS, N. M. B. F.; SANTOS, R. F. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Revista Gestão & Produção**, São Carlos, v. 23, n. 2, p. 365-380, 2016. Disponibilidade em: <<http://www.scielo.br/pdf/gp/v23n2/0104-530X-gp-0104-530X2150-15.pdf>>. Acesso em 15 Set 2019.

ALY, S. E.; SABRY, B. A.; SHAHEEN, M. S.; HATHOUT, A. S. Assessment of antimycotoxigenic and antioxidant activity of star anise (*Illicium verum*) in vitro. **Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences**, v. 15, n. 1, p. 20–27, Jan 2016. Disponibilidade em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658077X14000368>>. Acesso em 12 Set 2019.

ARONSON, J. K. Something new every day: defining innovation and innovativeness in drug therapy. **The Journal of Ambulatory Care Management**, v. 31, n. 1, p. 65-68, Jan-Mar 2008. Disponibilidade em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162799>>. Acesso em 24 Set 2019.

ASTANI, A.; REICHLING, J.; SCHNITZLER, P. Screening for antiviral activities of isolated compounds from essential oils. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-8, Out 2011. Disponibilidade em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2011/253643.pdf>>. Acesso em 20 Set 2019.

BENMALEK, Y.; YAHIA, O. A.; BELKEBIR, A.; FARDEAU, M. L. Anti-microbial and anti-oxidant activities of *Illicium verum*, *Crataegus oxyacantha* ssp *monogyna* and *Allium cepa* red and white varieties. **Bioengineered**, v. 4, n. 4, p. 244-248, Jul-Ago 2013. Disponibilidade em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579100>>. Acesso em 15 Set 2019.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, vol. 2. Plantas Medicinais. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 6ª edição. 2019. 739p. Disponibilidade em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Plantas+medicinais+Pronto.pdf/1b7220eb-a371-4ad4-932c-365732a9c1b8>>. Acesso em 7 Set 2019.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, V. 91 (Suppl. 3), p. 1-7, Abr 2019. Disponibilidade em: <<http://www.scielo.br/pdf/aabc/v91s3/0001-3765-aabc-91-s3-e20190105.pdf>>. Acesso em 19 Set 2019.

DERWENT [Base de dados - Internet]. Derwent Innovations Index. Disponibilidade em: <http://wokinfo.com/products_tools/multidisciplinary/dii/>. Acesso em 04 Set 2019.

DIEAMANT, G.; COSTA, A.; BECHELLI, L.; TIBÉRIO, J.; PEREIRA, C. In vitro evaluation of the safety profile of cosmeceuticals containing growth factors and their analogues. **Surgical And Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 3, p. 229-236, Ago 2012. Disponibilidade em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265524650005>>. Acesso em 02 Out 2019.

DWIVEDY, A. K.; SINGH, V. K.; PRAKASH, B.; DUBEY, N. K. Nanoencapsulated Illicium verum Hook.f. essential oil as an effective novel plant-based preservative against aflatoxin B 1 production and free radical generation. **Food and Chemical Toxicology**, v. 111, p. 102 – 113, Jan 2018. Disponibilidade em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126800>>. Acesso em 22 Set 2019.

DZAMIC, A.; SOKOVIC, M.; RISTIC, M. S.; GRIJIC-JOVANOVIC, G.; VUKOJEVIC, J.; MARIN, P. D. Chemical composition and antifungal activity of Illicium verum and Eugenia caryophyllata essential oils. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 45, n. 2, p. 259-261, Jul 2009. Disponibilidade em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10600-009-9283-4>>. Acesso em 25 Set 2019.

EBANI, V. V.; NARDONI, S.; BERTELLONI, F.; PISTELLI, L.; MANCIANTI, F. Antimicrobial activity of five essential oils against bacteria and fungi responsible for Urinary Tract Infections. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 1 - 12, Jul 2018. Disponibilidade em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29987237>>. Acesso em 28 Set 2019.

ESPACENET. European Patent Office. [Base de dados  Internet]. 2019. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/>>. Acesso em: 04 Set 2019.

FRANÇA, E.; VASCONCELLOS, A. G. Patentes de fitoterápicos no Brasil: uma análise do andamento dos pedidos no período de 1995-2017. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, Brasília, v. 35, n. 3, p. 329-359, set./dez. 2018. Disponibilidade em: <<http://seer.sct.embrapa.br/index.php/cct/article/view/26367/14384>>. Acesso em 23 Set 2019.

FREIRE, J. M.; CARDOSO, M. G.; BATISTA, L. R.; ANDRADE, M. A. Essential oil of Origanum majorana L., Illicium verum Hook. f. and Cinnamomum zeylanicum Blume: Chemical and antimicrobial characterization. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.13, n.2, p. 209 - 214, Set 2011. Disponibilidade em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v13n2/v13n2a13.pdf>>. Acesso em 25 Set 2019.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; CUNHA, G.; VIEIRA, D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n 8, p. 2559-2569, 2017. Disponibilidade em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v22n8/1413-8123-csc-22-08-2559.pdf>>. Acesso em 27 Set 2019.

HAWRELAK, J. A.; CATTLEY, T.; MYERS, S. P. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. **Alternative Medicine Review**, v. 14, n. 4, p. 380-384, Dez 2009. Disponibilidade em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030464>>. Acesso em 2 Out 2019.

INPI - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. [Base de dados - Internet]. 2019. Disponível em: <<https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchAvancado.jsp>>. Acesso em: 04 Set 2019.

KNOBLOCH, K.; WEIS, N.; WEIGAND, H. Mechanisms of antimicrobial activity of essential oils. **Planta Medica**, v. 6, p. 556 - 557, 1986. Disponibilidade em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2007-969370.pdf>>. Acesso em 7 Out 2019.