

FLAVONÓIDES EM PLANTAS DO GÊNERO *SCUTELLARIA*: ATUAÇÃO NA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

Stephany da Silva Santos¹
João Henrique Barbosa Neto²
Debora de Souza Lucena³
Saulo Rios Mariz⁴

RESUMO

Objetivo: Analisar os componentes ativos das plantas do gênero *Scutellaria*, que são de importância no tratamento de infecções gástricas e agravos ocasionados pelo *H. pylori*. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura, realizada através do Portal CAPES, com as bases de dados MEDLINE-PUBMED, e Scopus (Elsevier) com os descritores ‘*Helicobacter pylori*’ e ‘*Scutellaria*’ ambos do DeCS. Como filtros de pesquisa, teve-se: trabalhos publicados nos últimos 5 anos e pesquisas em seres humanos. Foram excluídos testes em animais, chegando-se a uma amostra final de 12 estudos a serem analisados. **Resultados e discussão:** A espécie mais citada na literatura e seus componentes, foi a *Scutellaria baicalensis*, seus compostos flavonoides são a baicalina e scutellarina, que possuem atividade anti-urease, anti-inflamatório, anticâncer, antioxidante etc. Os dados mostram que o uso de produtos derivados de espécies vegetais desse gênero, associado à antibioticoterapia, parece mais eficaz no combate a infecção, do que o tratamento medicamentoso isolado. **Conclusão:** Esses compostos se mostraram bastante eficazes nas terapias anti *H. pylori*, porém ainda se percebe uma carência de ensaios clínicos mais elaborados metodologicamente, inclusive realizados em diferentes etnias.

Palavras-chave: *Scutellaria*, *Helicobacter*, Fitoterapia.

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori*, se trata de um bacilo gram-negativo em forma de espiral que apresenta catalase, oxidase e uréase positivas. Esta bactéria, é reconhecida por causar a maioria de infecções gástricas, como por exemplo a gastrite crônica, úlceras duodenais e gástricas e até câncer gástrico. Na terapia comum com medicamentos, pode haver uso de até de 4 antibióticos, e com isso contribuir para o surgimento de cepas mais resistentes aos antibióticos, que leva ao fracasso terapêutico em alguns casos (HERNANDEZ-CHAVARRIA, 2003).

¹Discente do Curso de Enfermagem. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Campina Grande (CCBS-UFCG). E-mail: ste-silva15@outlook.com.

² Discente do Curso de Enfermagem. CCBS-UFCG. E-mail: jhenriquebneto@gmail.com

³ Discente do Curso de Enfermagem. CCBS-UFCG. E-mail: deborasouza22@gmail.com

⁴Docente de Farmacologia. Enfermagem e Medicina. CCBS-UFCG. Doutor em Farmacologia de Produtos Naturais (UFPB). Tutor do PET – Conexões de Saberes – Fitoterapia. Email: sjmariz22@hotmail.com.

No estudo de Ye (2018) foi investigado a resistência do *Helicobacter* aos antibióticos, na China foram realizadas 600 culturas deste bacilo em pacientes infectados que ainda não haviam recebido terapia alguma, e apenas 16,3% eram suscetíveis aos medicamentos disponíveis. Esse dado, demonstra a urgência em aprofundar ensaios clínicos com outras opções de terapia, como complementar a tradicional, para que assim as taxas de sucesso sejam maiores e mais satisfatórias. Dessa forma, é possível buscar prevenir a resistência, e impedir o surgimento de novas super-bactérias.

As plantas medicinais são fontes de substâncias de grande contribuição à saúde, incluindo fitoquímicos importantes como os flavonóides. O uso da fitoterapia pode ser aplicado devido a diversidade estrutural e efeitos farmacológicos dos bioativos naturais (OZKAN *et al*, 2016; SHAYGANNI *et al* 2015). De acordo com YE (2018), a maioria das abordagens na fitoterapia parte da Ásia e da América Latina, porém os ensaios clínicos já realizados demonstram que a integração dos fitoterápicos com a medicina ocidental apresenta resultados mais satisfatórios do que os tratamentos convencionais. Esse é um dado muito importante, visto que o uso de plantas medicinais e seus extratos, acarretam menos efeitos colaterais e a terapia combinada de antibióticos industrializados e a fitoterapia, mostram sucesso superior a terapia tripla (com três antibióticos) contra o *H. pylori*.

Um dos grupos de bioativos naturais com propriedades terapêuticas relevantes é o dos flavonoides. De acordo com os estudos de Lira Mota (2009) esse grupo é atuante na cicatrização, o que contribui no combate e prevenção a úlceras peptídicas, que são comuns na gastrite ocasionada pelo *H. pylori*, e também corresponde a substâncias que apresentam propriedades farmacológicas gastroprotetoras, atuando como agentes antissecretórios, anti-inflamatórios, anti-urease etc. Dessa forma, os flavonoides se mostram como possíveis agentes alternativos ou aditivos à terapia atual no tratamento de danos por esta bactéria; pois sabe-se que entre os fatores de virulência do *H. pylori*, há produção de urease (HERNANDEZ CHAVARRIA, 2003).

Entre as espécies vegetais conhecidas por terem elevados teores de flavonoides, destacam-se as pertencentes ao gênero *Scutellaria*, família *Lamiaceae*. Os principais flavonoides das espécies desse gênero são: baicalin, scutellarina e baicalein. Essas substâncias podem ser extraídas, principalmente da raiz de algumas espécies da *Scutellaria* eficazes no combate ao *H. pylori*, visto que uma de suas ações, por exemplo, é a anti-urease, o que reduz a adesão do microrganismo na mucosa gástrica (DE LIRA MOTA, *et al*. 2009).

Portanto, o objetivo dessa revisão é identificar as espécies do gênero *Scutellaria*, mais estudadas quanto à sua eficácia no tratamento de infecções por *H. pylori*, contribuindo para o direcionamento de estudos futuros sobre a implementação de terapias acessíveis, e menos danosas ao paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura; esta por sua vez é fundamentada na capacidade de sistematizar o conhecimento científico, possibilitando a síntese e análise do conhecimento produzido por outros autores em relação ao tema. Foram utilizadas cinco etapas de pesquisa para elaboração da revisão, conforme Whittemore e Knafl (2005): a identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; a categorização dos estudos selecionados para análise e interpretação dos resultados e, por último, a apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

A primeira etapa determinou uma temática, os objetivos do estudo e escolha das palavras-chave, alcançando o questionamento a ser respondido no decorrer das próximas etapas: “Quais as potencialidades dos compostos ativos de Plantas do gênero *Scutellaria*, no combate a infecção pelo *H. pilory*?”. Com a pergunta definida, o próximo passo foi a definição dos descritores, para isso realizou-se uma busca na plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), obtendo os resultados “*Scutellaria*”, e “*Helicobacter pylori*”. O uso de dois descritores é justificado pelo uso do Portal CAPES, que só permite esse número na busca.

Já na segunda etapa, iniciou-se a pesquisa em bases de dados indexadas, sendo escolhido o Portal de Periódicos CAPES, onde as palavras-chave foram associadas através do operador booleano “AND”. Optou-se por filtrar por duas bases de dados das ciências da saúde: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), a base de dados da *United States National Library of Medicine* (NLM) – PubMed – e Scopus (Elsevier). Ainda na segunda etapa, foram utilizados filtro de pesquisa para selecionar artigos publicados entre 2014 e 2019, e filtro “Humanos”, a partir da adição dos filtros mencionados, foram encontrados 24 resultados. Foram excluídos desta revisão testes em animais.

O terceiro estágio se caracterizou pela análise dos resultados, a partir da leitura criteriosa dos títulos, resumos e palavras-chave. Com isso, houve uma redução de 12 estudos que não

atendiam ao objetivo de pesquisa, por desconexão com a temática, chegando-se à amostra de 12 artigos. Esses seguiram para a próxima etapa, que consiste na leitura integral dos estudos já na quarta etapa de pesquisa.

A quinta etapa, que consistiu em construir um instrumento, em forma de quadro, que registrasse as informações desejadas, de cada artigo, para a criação de categorias sistemáticas a fim de distinguir padrões, temas, variações e propriedades entre os estudos utilizados. Por fim, a última etapa consistiu na apresentação da revisão e síntese do conhecimento, apontando de forma criteriosa os principais resultados encontrados ao longo da análise dos estudos. Esta, representa o acúmulo do conhecimento adquirido sobre a temática ao longo da pesquisa, sendo de extrema importância para o pesquisador, e para o futuro científico do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos, estes foram caracterizados no Quadro 1, quanto ao país de origem do estudo, a espécie do gênero *Scutellaria* avaliada, além de outras informações, a saber: autores, ano de publicação e título e, ainda, o tipo de cada pesquisa.

Dos 12 artigos que compõem esse estudo, são: 8 revisões integrativas, 2 estudos fitoquímicos, 1 estudo de *coorte* retrospectivo e 1 análise quantitativa de um medicamento usado na terapia anti *H. pylori*. A espécie mais citada, foi a *Scutellaria baicalensis* presente em 8 artigos, seguida da *S. barbata* em 3, e *S. orientalis* que é apresentada 1 vez.

A maioria dos estudos são de países asiáticos. De acordo com Hung (2017) a terapia alternativa ou complementar com o uso de plantas medicinais, no combate a infecção por *H. pylori* é comuns nesses países, o que justifica a quantidade de estudos no tema partirem dessa região do mundo. A carência de ensaios clínicos precisos, surge como uma crítica no estudo de Wang & Ma (2018) que afirma que os julgamentos acerca do uso terapêutico desses extratos, ocorrem porque na medicina tradicional chinesa, a maioria dos fitoterápicos evoluem por meio de experimentos com tecidos humanos em laboratório e avaliações biológicas dos fitoterápicos e não por *design* de medicamentos.

Quanto a *Scutellaria orientalis*, Ozkan (2016) destaca que na composição da raiz, além da presença de baicaleína, existem outros flavonóides até então não citados como: apigenina, crisina, luteolina e wogonina; os quais também possuem forte atividade antiproliferativa, importante na ação anti-câncer. Porém, o estudo não especifica o modo de ação destes flavonóides.

Quadro 1: Caracterização do estudo

Autor/ano	Tema do Artigo	Tipo de pesquisa	País do estudo	Componente/espécie citado
CHLEDZIK et al. 2018	Efeitos farmacológicos da scutellarin, um componente ativo do gênero <i>Scutellaria</i> e <i>Erigeron</i> : uma revisão sistemática	Revisão integrativa	China	Scutellarina (Flavonóide do gênero <i>Scutellaria</i>)
FUNG et al. 2017	Análise quantitativa abrangente de 32 ingredientes químicos de um comprimido sanhuang de drogas patenteado na China	Análise quantitativa de medicamento	China	<i>S. Baicalensis</i>
HUNG et al. 2017	Terapia complementar à fitoterapia chinesa melhora a sobrevivência de pacientes com câncer gástrico em Taiwan: um estudo retrospectivo de coorte nacional retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo	Taiwan	<i>S. barbata</i>
MACHA et al. 2015	Potencial emergente de produtos naturais para direcionar mucinas para terapia contra inflamação e câncer. Revisões do tratamento do câncer	Revisão integrativa	Estados Unidos da América	<i>S. barbata</i>
MENG et al. 2018	Microbiota intestinal humana e câncer gastrointestinal. Genômica, proteômica e bioinformática	Revisão integrativa	China	<i>S. baicalensis</i>
NHOEK et al. 2018	Descoberta de flavonóides de <i>Scutellaria baicalensis</i> com atividade inibitória contra a expressão de PCSK 9: isolamento, síntese e sua avaliação biológica	Estudo fitoquímico	Coreia	<i>S.baicalensis</i>
OZKAN et al. 2016	Uso potencial de plantas medicinais turcas no tratamento de várias doenças	Revisão integrativa	Turquia	<i>S. orientalis</i>
SHAYGANNI et al. 2015	Inflamações e doenças cardiovasculares: manejo por plantas medicinais.	Revisão integrativa	Irã	<i>S. baicalensis</i>
YE et al. 2018	Perspectivas inovadoras da medicina chinesa integrada sobre <i>H. pylori</i> .	Revisão integrativa	China	<i>S. baicalensis</i>
YU et al. 2015	Avaliação biológica e acoplamento molecular de baicalina e escutelarina como inibidores da urease de <i>Helicobacter pylori</i> .	Estudo fitoquímico	China	<i>S. baicalensis</i> e <i>S. barbata</i>
WANG & MA. 2018	Benefícios clínicos e farmacologia da scutellarin: uma revisão abrangente.	Revisão integrativa	China	<i>S. baicalensis</i>
ZHANG et al. 2015	Impactos das bactérias intestinais na saúde e nas doenças humanas.	Revisão integrativa	China	<i>S. baicalensis</i>

Conforme Nhoek (2018), as investigações fitoquímicas mostram que os flavonoides são os principais constituintes químicos das espécies do gênero *Scutellaria*. A baicalina e a scutellarina são os principais componentes da espécie *Scutellaria baicalensis*, ambos tem sido extensamente incorporados em fórmulas para desintoxicação e compensação de calor no tratamento de agravos ocasionados pelo *H. pylori* na medicina tradicional chinesa. (CHLEDZIK *et al*, 2018; WANG & MA, 2018; YU *et al*, 2015).

Os flavonoides da *Scutellaria baicalensis*, possuem atividade anti-urease e esta é dependente da dose, sendo uma ligação reversível e não competitiva (WANG & MA, 2018). De acordo com YU (2015) a atividade anti-urease, é muito importante no combate ao *H. pylori*, porque a urease é um enzima que vai catalisar a hidrólise da ureia à amônia e dióxido de carbono, e essa reação promove um tipo de proteção do bacilo pela amônia. A baicalina e a scutellarina interagem com os grupos sulfidrilas ao redor do sítio ativo da enzima, especialmente cys 123 resultando na inibição da urease (WANG & MA, 2018; YU *et al*, 2015).

Para se estimar a potência farmacológica dessa inibição enzimática, usa-se como modelo de comparação o ácido aceto-hidroxiâmico (AHA). Essa substância é um inibidor, bastante conhecido, da urease produzida pelo *H. pylori*. Os valores de IC50 (concentração do inibidor que restringe 50% da atividade enzimática original) da baicalina e da scutellarina foram comparados com o do AHA. Os bioativos naturais, suprimiram a urease, de maneira independente, com um IC50 de 0,82mM (baicalina) e 0,47mM (scutellarina), enquanto que sabe-se que o AHA possui IC50 de 0,14 mM. Quando realizada a análise farmacocinética revelou-se que a constante de inibição (Ki) é de 0,14 mM e 0,18 mM para baicalina e scutellarina, respectivamente. (YU *et al*, 2015)

A scutellarina apresenta efeito anti-inflamatório, antioxidante, modulador do muco etc. Esses efeitos no muco foram demonstrados apenas em estudos *in vitro* no epitélio das vias aéreas superiores, mas são muito importantes visto que o muco medeia funções biológicas como a adesão celular e a inflamação (MACHA *et al*, 2015). Para melhor conhecer a ação anti *H. pylori* dessa espécie, é necessário estudar esse efeito no muco gástrico.

Em relação a farmacocinética, a scutellarina apresenta baixa solubilidade em fluídos corporais, e biodisponibilidade baixa quando administrada via oral, para essa avaliação, foi realizado uma pesquisa onde 20 voluntários sem a doença receberam uma dose oral de 60 mg dessa substância, e a concentração média máxima no plasma foi de 5ng/ml (WHANG & MA, 2015). Esse dado pode significar uma limitação da scutellarina, quando administrada isoladamente via oral.

Uma das principais causas de câncer no trato gastro intestinal é o *H. pylori*, a *S. baicalensis* também possui atividade anti-cancer pois inibe a proliferação celular e induz a apoptose através da interrupção do ciclo celular na fase S, por meio da ativação de caspases (ZHANG *et al*, 2015; MENG *et al*, 2018). Ainda é relevante frisar os efeitos anti-inflamatórios da scutellarina na infecção pelo *Helicobacter*, visto que dentro da fisiopatologia da doença, ocorre a formação de úlceras peptídicas que estão diretamente relacionadas a um desequilíbrio da microbiota intestinal, no que diz respeito aos fatores ofensivos (ácido, pepsina e *H. pylori*) e fatores defensivos (mucinas, prostaglandinas, bicarbonato, óxido nítrico e fatores de crescimento).

O extrato da raiz da *S. baicalensis*, também pode ser usado na composição de medicamentos para tratar inflamações no trato gastrointestinal, como o medicamento *Sanhuang tablet* (SHT). Sua atuação na inibição do *H. pylori*, se deve por este produto possuir 18% de flavonoides da scutellaria em sua composição (FUNG *et al*, 2017).

Além da *S. baicalensis*, a *Scutellaria barbata*, também é utilizada como erva complementar no tratamento anti-cancer e de modo solitário, no estudo de Hung (2017) a *S. barbata* está inserida no medicamento Ban-Zhi-Lian, presente em terceiro lugar entre os fitoterápicos mais prescritos em Taiwan, para pacientes com câncer gástrico.

Outra fórmula com potencial para combate a inflamação mediada por *H. pylori*, é o *Huangzhu Jianwei* que, entre as 12 ervas do qual é composto, há extrato da *Scutellaria barbata* entre os principais componentes, porém esta fórmula ainda está restrita a estudos básicos, que ainda está em análise (Ye *et al*, 2018). De acordo com este autor, ensaios clínicos demonstraram que a taxa de erradicação do *H. pylori* alcançada com o uso de fórmulas foi comprovadamente superior ao alcançado com terapia tripla de antibióticos em relação a regressão dos sintomas em todos os grupos do experimento e causou menos efeitos colaterais.

Esse dado é muito importante vindo de um ensaio clínico, pois apesar de não erradicar a infecção por completo, o uso de flavonóides foi capaz de atenuar os sintomas de modo eficaz comparado ao efeito da antibióticoterapia. Entre os antibióticos utilizados em estudos combinandos com extratos de ervas, há comclaritromicina, metronidazol, amoxicilina, e tetraciclina por demonstrarem sinergias. (Ye *et al*, 2018).

Além disso, o tratamento convencional de *H. pylori* com estes antiobióticos isolados pode alterar a microbiota intestinal, causando um impacto a longo prazo (Meng *et al*, 2018). É importante aprofundar os estudos sobre como a associação entre os antibiotóticos e os fitoterápicos, podem tanto combater o *H pylori*, quanto contribuir na preservação e manutenção

da microbiota residente, visto que a infecção por *H. pylori*, já causa por si só um desequilíbrio. Uma ação anti *H. Pylori* e que não seja deletéria da biota gástrica é essencial que a terapia não cause maiores agressões. De acordo com Ye (2018), os extratos de plantas também podem ter seu uso considerado na pré tratamento, como meio de prevenir danos maiores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização desses estudo, foi possível notar que são relativamente recentes os estudos cerca da aplicação dos flavonóides presentes em espécies do gênero *Scutellaria*, no tratamento da infecção por *H. pylori*, afinal, dos 12 estudos citados nesta revisão, 7 (58,3%) são dos últimos 3 anos. Por isso, entende-se que é cedo para concluir que as espécies do gênero *Scutellaria* aqui citadas, podem erradicar o *H. pylori* individualmente devido a baixa biodisponibilidade que apresentaram isolados via oral, e visto que nos medicamentos que a literatura apresentou como o *Huangzhu Jianwei* e *Sanhuang tablet*, esses flavonóides se encontram combinados a outras ervas ou antibióticos.

Além desses dois flavonóides mais citados que são a baicalina e scutellarina, também surgem em menor proporção outros como: apigenina, crisina, luteolina e wogonina; presentes na raiz da *S. orientalis*. É necessário ainda, adotar padrões de doses desses extratos dentro dos medicamentos de forma esclarecida, para que a pesquisa acerca desses flavonóides obtenha resultados consistentes e quantitativos. A associação de plantas medicinais com a antibióticoterapia, pode significar uma grande redução de danos a mucosa gástrica do paciente, e maior preservação da microbiota residente, podendo contribuir no reestabelecimento da homeostase.

Por fim, nota-se que apesar da baixa consistência dos dados, principalmente por aspectos metodológicos das pesquisas avaliadas, pode se constatar que esses estudos vêm fornecendo indícios relevantes de que substâncias extraídas de espécies vegetais do gênero *Scutellaria*, pode vir a apresentar apresentam eficácia, como terapia complementar, associada à antibióticoterapia convencional, no tratamento da infecção gástrica por *H. pylori* e suas consequências. Isso pode representar um potencial para que, no futuro, após ensaios clínicos mais robustos metodologicamente, tenhamos segurança em propor tratamentos da gastrite por *H. pylori* exclusivamente com fitoterápicos de espécies de *Scutellaria*.

REFERÊNCIAS

- CHLEDZIK, Sebastian *et al.* **Pharmacological effects of scutellarin, an active component of genus Scutellaria and erigeron: A systematic review.** The American journal of Chinese medicine, v. 46, n. 2, p. 319-337, 2018. Disponível em: <<https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X18500167>>. Acesso em : 20 Ago 2019.
- DE LIRA MOTA, Kelly Samara *et al.* **Flavonoids with gastroprotective activity.** Molecules, v. 14, n. 3, p. 979-1012, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6253827/>>. Acesso em: 10 Ago 2019
- FUNG, Hau-Yee *et al.* **Comprehensive quantitative analysis of 32 chemical ingredients of a chinese patented drug sanhuang tablet.** Molecules, v. 22, n. 1, p. 111, 2017. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/22/1/111>>. Acesso em: 20 Ago 2019.
- HERNANDEZ-CHAVARRIA, Francisco; RIVERA, Patricia. **Historia natural de la infección por helicobacter pylori, su tratamiento antimicrobiano y el empleo de plantas medicinales.** Rev. costarric. cienc. méd, San José , v. 24, n. 3-4, p. 149-165, 2003 . Disponível em: <https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482003000200007> Acesso em: 15 Ago 2019.
- HUNG, Kuo-Feng *et al.* **Complementary Chinese herbal medicine therapy improves survival of patients with gastric cancer in Taiwan: a nationwide retrospective matched-cohort study.** Journal of ethnopharmacology, v. 199, p. 168-174, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116316075?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 Ago 2019.
- MACHA, Muzafar A. *et al.* **Emerging potential of natural products for targeting mucins for therapy against inflammation and cancer.** Cancer treatment reviews, v. 41, n. 3, p. 277-288, 2015. Disponível em: <[https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(15\)00003-1/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(15)00003-1/fulltext)>. Acesso em: 20 Ago 2019.
- MENG, Changting *et al.* **Human gut microbiota and gastrointestinal cancer.** Genomics, proteomics & bioinformatics, v. 16, n. 1, p. 33-49, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1672022918300032?via%3Dihub>>. Acesso em 20 Ago 2019.
- NHOEK, Piseth *et al.* **Discovery of flavonoids from scutellaria baicalensis with inhibitory activity against PCSK 9 expression: isolation, synthesis and their biological evaluation.** Molecules, v. 23, n. 2, p. 504, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/23/2/504>>. Acesso em 20 Ago 2019
- OZKAN, Gulay *et al.* **Potential use of Turkish medicinal plants in the treatment of various diseases.** Molecules, v. 21, n. 3, p. 257, 2016. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/21/3/257>>. Acesso em: 20 Ago 2019.
- SHAYGANNI, Erfaneh *et al.* **Inflammaging and cardiovascular disease: Management by medicinal plants.** Phytomedicine, v. 23, n. 11, p. 1119-1126, 2016. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711315003566?via%3Dihub>>.

Acesso em: 20 Ago 2019.

YE, Hui *et al.* **Innovative perspectives of integrated Chinese medicine on *H. pylori*.** Chinese journal of integrative medicine, v. 24, n. 11, p. 873-880, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11655-017-2934-6>>. Acesso em: 20 Ago 2019.

YU, Xiao-Dan *et al.* **Biological evaluation and molecular docking of baicalin and scutellarin as *Helicobacter pylori* urease inhibitors.** Journal of ethnopharmacology, v. 162, p. 69-78, 2015. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874114009453?via%3Dihub>>

Acesso em 20 Ago 2019.

WANG, Liping; MA, Qiang. **Clinical benefits and pharmacology of scutellarin: a comprehensive review.** Pharmacology & therapeutics, v. 190, p. 105-127, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725818300809?via%3Dihub>>. Acesso em 20 Ago 2019.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. **The integrative review: updated methodology.** Blackwell Publishing Ltd. Journal of Advanced Nursing. 52(5), 546-553, 2005. Disponível em: <<https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>>. Acesso em 10 Ago 2019.

ZHANG, Yu-Jie *et al.* **Impacts of gut bacteria on human health and diseases.** International journal of molecular sciences, v. 16, n. 4, p. 7493-7519, 2015. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/16/4/7493>>. Acesso em: 20 Ago 2019.