

Produtos naturais anti - *Helicobacter pylori*: revisão

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é considerada um problema de saúde pública, com intrínseca relação saúde e ambiente, a infecção bacteriana crônica mais comum no mundo, com alta prevalência em países em desenvolvimento. O uso de produtos naturais voltados a inovação medicamentosa, aumenta o interesse por novos princípios ativos a base de produtos naturais, contudo, a atividade antibacteriana forte ainda é controversa quanto a concentração inibitória mínima desses produtos, principalmente no que tange à *H. pylori*. Este trabalho realizou uma revisão sistemática dos produtos naturais com atividades anti-*Helicobacter pylori* disponíveis na literatura tendo como parâmetro inicial a revisão de plantas medicinais anti-*H. pylori* analisadas por Wang (2014) e como critério de classificação a concentração inibitória mínima. A pesquisa foi desenvolvida por meio da busca de artigos nas bases de dados online BVS, BDNF, LILACS, MEDLINE, PUBMED, Scielo, Bireme e ScienceDirect., os descritores utilizados foram: *Helicobacter pylori*, anti-*Helicobacter pylori*, produtos naturais, atividade antibacteriana, própolis e mel, traduzidos para o inglês. A busca resultou no total de 138 artigos, dos quais 59 artigos são da revisão de Wang (2014) e outros 79 foram encontrados nas bases de dados, que proporcionou um acréscimo de 57 artigos de plantas medicinais, 12 artigos de produtos distintos de plantas medicinais (mel, própolis, iogurte e cogumelo) e 10 artigos de estudos clínicos e in vivo. Foram encontrados 162 produtos naturais distintos, a maioria deles plantas medicinais, resultando na avaliação de 128 produtos naturais anti-*Helicobacter pylori*. Segundo a classificação de Wang somente 16 produtos apresentam atividade forte, e a maioria deles são frações. Com atividade forte-moderada mostra 45 produtos; com atividades moderada-fraca e fraca mostram 37 e 30 produtos, respectivamente. A nova classificação de produtos naturais com atividade anti-*H. pylori* proposta nessa pesquisa apresenta 5 classes de acordo com a sua concentração inibitória mínima: produtos com atividade forte, boa, moderada, fraca e sem atividade. Pela nova classificação proposta, apresentamos 43 produtos naturais com atividade forte, com 19 frações e 24 extratos; 40 produtos com atividade boa; 18 com atividades moderada e 15 produtos com fraca; na classificação sem atividade quatro produtos. A revisão ampliou os produtos naturais anti- *Helicobacter pylori* com novas plantas medicinais, produtos de origem animal e estudos clínicos e pré-clínicos. A nova classificação permitiu a inclusão de outros extratos vegetais, produtos de origem animal e fungos com atividade anti-*Helicobacter pylori*, e ampliou a faixa de produtos considerados com forte atividade.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Produtos Naturais; Atividade Antibacteriana; Mel; Própolis

Anti natural products - *Helicobacter pylori*: review

Helicobacter pylori infection is the most common chronic bacterial infection in the world, with an intrinsic relationship between health and the environment factors and it is considered a global public health problem, it has a high prevalence in developing countries. The use of natural products aimed at drug innovation increases the interest for new active principles based on natural products, however, the strong antibacterial activity is still controversial as to the minimum inhibitory concentration of these products, mainly in relation to *H. pylori*. However, the classification of the antibacterial activity is still controversial regarding the minimum inhibitory concentration, mainly in relation to *H. pylori*. This work carried out a systematic review of the natural products that have anti-*Helicobacter pylori* activity, using the Wang (2012) review about anti-*H. pylori* medicinal plants as a starting point, considering the minimum inhibitory concentration as the classification criterion. The search was made in the online databases VHL, BDNF, LILACS, MEDLINE, PUBMED, Scielo, Bireme and ScienceDirect, using the descriptors: *Helicobacter pylori*, anti-*Helicobacter pylori*, natural products, antibacterial activity, propolis and honey. The search resulted in 138 articles, of which 59 were from the Wang review (2014) and other 79 were found in the databases, which provided an increase of 57 articles of medicinal plants, 12 articles of products other than medicinal plants (honey, propolis, yogurt and mushroom) and 10 articles from clinical and in vivo studies. 162 distinct natural products were found, most of them medicinal plants, in 128 articles. According to Wang's classification, only 16 of these natural products show strong activity, and most of them are fractions; 45 show strong-moderate activity, 37 moderate-weak and 30 weak activities. The new classification of natural products with anti-*H. pylori* activity proposed in this research presents 5 classes according to their minimum inhibitory concentration: products with strong, good, moderate, weak and no activity. According to this new classification, 43 natural products were classified as strong activity, which 19 are fractions and 24 are extracts, 40 products were classified as good activity, 18 moderate, 15 weak activity, and only 4 products as no activity. This review extended the classifications natural anti-*Helicobacter pylori* products by inclusion of new medicinal plants, animal products and clinical and preclinical studies. The new classification allowed the inclusion of other plant extracts, animal products and fungi with anti-*Helicobacter pylori* activity, and expanded the range of products considered with strong activity.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Natural Products; Antibacterial Activity; Honey; Propolis.

Topic: **Epidemiologia e Saúde Ambiental**

Received: **02/02/2018**

Approved: **20/05/2018**

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

Mariana Lenina Menezes Aleixo 
Universidade do Estado do Mato Grosso, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2641517259797926>
<http://orcid.org/0000-0002-9363-2423>
marianaaleixo@uol.com.br

Carla Galbiati 
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4449909695203792>
<http://orcid.org/0000-0001-5442-1562>
carla@unemat.br

Larissa Maria Scalon Lemos 
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9276020258429877>
<http://orcid.org/0000-0009-5500-6326>
lmscalon@hotmail.com



DOI: 10.6008/CBPC2179-6858.2018.001.0005

Referencing this:

ALEIXO, M. L. M.; GALBIATI, C.; LEMOS, L. M. S.. Produtos naturais anti - *Helicobacter pylori*: revisão. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v.9, n.1, p.56-72, 2018. DOI:

<http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2018.001.0005>

INTRODUÇÃO

O número de estudos sobre a bactéria *Helicobacter pylori* aumentou exponencialmente nos últimos 25 anos, são aproximadamente cerca de 10.000 estudos de 1994 a 2018 que versam sobre o desenvolvimento da bactéria, cultivo, diagnóstico, patologias relacionadas à infecção e tratamento. Estima-se que metade da população mundial é portadora da *Helicobacter pylori*, embora apenas 10% dessa população desenvolve problemas clínicos relacionadas a *H. pylori*, o ônus das patologias causadas pela essa bactéria é enorme e sua eliminação traz um grande impacto na saúde mundial (TEIXEIRA et al., 2017).

Atualmente, o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* consiste no uso combinado de dois antibióticos (claritromicina e amoxicilina ou metronidazol) e um inibidor de bomba de prótons, de acordo com as diretrizes definidas pelo V Consenso de Maastricht e American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection (MALFERTHEINER et al., 2016). Essa terapia não atinge as taxas de cura desejáveis e o relatório do Consenso não recomenda o uso da claritromicina em regiões com alta prevalência de resistência à claritromicina (MALFERTHEINER et al., 2016). Portanto, sua erradicação com terapias medicamentosas tem várias limitações, principalmente devido à resistência aos antibióticos, fato que aponta a necessidade da busca de novas terapias.

Produto natural é aquele produzido pela “natureza” ou conforme as “leis da natureza”, com a menor interferência humana possível, ou advindos diretamente de partes de vegetais ou de animais. Normalmente associa-se à produção artesanal ou não-industrial (GOMES 2009). Contudo, esse conceito ainda é bastante controverso. A Organização Mundial da Saúde reconhece a importância dos produtos naturais no desenvolvimento de modernas drogas terapêuticas, com importância para a pesquisa farmacológica, não somente quando os constituintes usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas para a síntese, ou modelos para compostos farmacologicamente ativos (WHO, 1998).

Um produto com potencial antibacteriano deve ter a capacidade de inibir o crescimento bacteriano, e a classificação dessa atividade é um critério importante na seleção desses produtos, mas ainda há muitas divergências dos autores quanto a esses critérios de classificação. Alguns autores consideram com atividade antimicrobiana forte, os extratos vegetais com concentração inibitória mínima (CIM) menor que 100 µg/mL (Holetz et al., 2012), para óleos essenciais até 500 µg/mL (Aligiannis et al., 2001), entre outros. Essa diferença entre os critérios de classificação da atividade antibacteriana continua para a atividade fraca, Castillo-Juarez et al., (2009) e Holetz et al., (2012) consideraram produtos com CIM até 1000 µg/mL com atividade fraca, já Fabry et al. (1998) considerou extratos com concentrações menores que 8000 µg/mL com atividade antibacteriana aproveitável. No entanto, nenhum desses critérios são específicos para a atividade anti-*Helicobacter pylori*.

Uma classificação de plantas medicinais anti-*Helicobacter pylori* foi realizada por Wang (2014), que usou quatro classes de acordo com a sua concentração inibitória mínima, atividade forte (CIM <10 µg/mL), atividade forte-moderada (CIM 10 - 100 µg/mL), atividade fraca-moderada (CIM 100 - 1000 µg/mL) e atividade fraca (CIM: > 1000 µg/mL). Essa classificação foi mais restritiva que a de Holetz et al., (2012),

Aligiannis et al., (2001) e Fabry et al. (1998), além de só incluir produtos naturais provenientes de plantas medicinais logo, seria interessante ampliar a lista de produtos naturais com atividade anti-*Helicobacter pylori*.

A literatura mostra que vários produtos naturais de origem vegetal apresentaram promissora inibição das infecções por *H. pylori*, como alho, vinho, uva, pimenta e óleos essenciais (NJUME et al., 2011; PARK et al., 2006; HAMASAKI et al., 2000; INATSU et al., 2006), além de outros de origem animal como mel e própolis (KIM et al., 2017; AJIBOLA et al., 2012; VIUDA-MARTOS et al., 2008). No Brasil, estudos com produtos naturais com atividade anti-*H. pylori* ainda são escassos, contudo as plantas medicinais *Leonotis Nepetifolia* e *Calophyllum brasiliense* apresentaram resultados promissores (Do Carmo Souza et al., 2009; Oliveira et al., 2015; Lemos et al., 2016), assim como a própolis brasileira (Regueira Neto et al., 2017 e Banskota et al., 2001) e o mel do bioma Amazônia de Mato Grosso (Franz, 2015) para inibição do crescimento bacteriano."

Em razão da falta de consenso nos critérios de classificação dos produtos naturais com atividade antimicrobiana, e em especial, para atividade anti-*H. pylori*, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de levantar os produtos naturais anti-*Helicobacter pylori* já estudados, suas respectivas concentrações inibitórias mínimas, com vistas à proposição de uma classificação, tendo como base as plantas medicinais analisadas por Wang (2014).

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, conduzida conforme a metodologia adaptada Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA (MOHER et al., 2009). A busca de artigos sobre produtos naturais anti-*Helicobacter pylori* foi realizada nas bases de dados online BVS (Biblioteca virtual de Saúde), que integra as bases de dados BDNF (Base de dados de enfermagem), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), PUBMED (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo, Bireme e ScienceDirect. Ao resultado dessa busca ainda foi integrado os artigos de produtos naturais provenientes da revisão de Wang (2014), utilizando os mesmos critérios de elegibilidade bases de dados.

Os descritores utilizados na base de dados como termos de busca foram: *Helicobacter pylori*, produtos naturais, atividade antibacteriana, mel e própolis, todos os termos foram traduzidos para inglês: "*Helicobacter pylori*", "*natural products*", "*antibacterial activity*", "*honey*" e "*propolis*". Em todas as buscas foi utilizado o nome da bactéria seguido do outro termo de busca, por exemplo: "*Helicobacter pylori*" and "*natural products*".

Como critérios de inclusão dos artigos para análise verificamos se a atividade antibacteriana foi avaliada por meio da concentração inibitória mínima (CIM), tipo e obtenção do produto (extração e/ou fracionamento), cepa bacteriana, dose em estudos in vivo e estudos clínicos. Com base nesses critérios, foram excluídos os artigos que abordavam constituintes químicos dos produtos sem demonstrar o potencial antibacteriano, compostos sintéticos, substâncias isoladas, outras metodologias para a avaliação da

atividade antibacteriana diferente da concentração inibitória mínima ou dose, uso empírico, artigos de revisão e estudos em idiomas chinês, japonês, francês, polonês, russo e húngaro foram excluídos.

A análise qualitativa dos artigos coletados foi realizada em três etapas. Inicialmente foram lidos todos os títulos dos artigos encontrados nas bases de dados com os descritores utilizados. A segunda etapa, constitui-se na análise dos resumos para constatar a definição de concentração inibitória mínima ou dose do produto natural. Na terceira e última etapa, os artigos selecionados foram analisados integralmente, de acordo com os critérios de elegibilidade a fim de verificar o potencial bacteriano do produto.

A sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos é representada pela concentração inibitória mínima (CIM) de cada microrganismo para cada antimicrobiano, que corresponde à menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o desenvolvimento visível do microrganismo (ANVISA 2007).

Para a classificação dos produtos naturais encontrados na revisão realizada nesse trabalho usou-se o critério proposto por Wang (2014), onde a atividade forte apresenta CIM > 10 µg/mL, forte-moderada (CIM 10 - 100 µg/mL), fraca-moderada (CIM 100 - 1000 µg/mL) e fraca (CIM < 1000 µg/mL). Os produtos naturais de origem vegetal foram agrupados na Tabelas 1 e os de origem animal na Tabela 2, com o nome do produto ou nome científico da planta, seu tipo de obtenção (fração e/ou extrato), concentração inibitória mínima, cepas bacterianas, autor e ano de publicação. Os estudos clínicos e in vivo foram agrupados na Tabela 3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Essa pesquisa resultou em 1491 artigos de interesse na primeira etapa, foram excluídos 1360 artigos na segunda etapa por não apresentarem atividade antibacteriana com concentração inibitória mínima ou dose, entre outros critérios de elegibilidade descrito na metodologia. Desconsiderando os artigos duplicados nas bases de dados pesquisadas, um total de 138 artigos foram analisados, dos quais 79 são artigos novos encontrados que se somam a 59 artigos integrados da revisão de Wang (2014). Nesses 138 artigos, 128 avaliaram a atividade anti - *Helicobacter pylori* pela CIM, os outros 10 tratam de estudos *in vivo* e clínicos. Neles foram encontrados 162 produtos naturais com atividade anti-*Helicobacter pylori*, que foram alocados em 3 tabelas, utilizando a classificação proposta por Wang (2014). A grande maioria dos produtos encontrados são derivados de plantas medicinais (158/162) e estão listados na Tabela 1., 12 artigos mostram produtos de origem animal (mel, própolis e iogurte), que estão mostrados na Tabela 2 e na Tabela 3, foram inseridos os 10 artigos com estudos clínicos e estudos *in vivo* e ainda encontramos 4 artigos com produtos originários de fungos com atividade anti-*H. pylori*. Vinte e seis produtos foram avaliados em mais de um artigo, alguns com concentrações inibitórias mínimas distintas (Tabela 1 e 2),

Aproximadamente 12,5% (16/128) dos produtos naturais exibiram atividade forte, e todos como frações purificadas, exceto extrato de plantas e *Impatiens balsamina* (Tabela 1 e 2). Os produtos naturais que apresentaram atividade forte-moderada representam 35,1% dos produtos (45/128), as menores concentrações inibitórias foram provenientes de frações. Os produtos com atividade moderada-fraca representam 28,9% dos produtos, e a maioria deles foram extratos (37/128). Os produtos com atividade fraca representam 23,5% (30/128) e todos como extrato.

Tabela 1. Produtos naturais de origem vegetal com atividade anti-*Helicobacter pylori*, divididos de acordo com a classificação de atividade anti-*Helicobacter pylori* de Wang (2014).

Produto Natural	Tipo de produto e extração	CIM (µg/mL)	Cepas HP	Autor
Atividade forte (CIM: <10 µg/mL)				
<i>Sclerocarya birrea</i>	fração (terpinen-4-ol)	0,004 a 0,06	ATCC 43526	Njume et al., 2011
<i>Evodia rutaecarpa</i>	fração (alcaloide)	< 0,05	ATCC 43504	Hamasaki et al., 2000
<i>Dittrichia viscosa</i>	óleo essencial bruto e frações oxigenadas	0,025	CCUG 15818	Miguel et al., 2008
<i>Impatiens balsamina</i>	acetona (extrato)	0,625 a 2,5	ATCC 700824, 43504 e 43526	Wang et al., 2011
Extrato de plantas	água e metanol (extrato)	> 0,625 a > 5	Isolados clínicos	Cogo et al., 2010
<i>Casimiroa tetrameria</i> , <i>Dorstenia contrajerva</i> , <i>Jatropha gaueri</i> e <i>Piscidia piscipula</i>	metanol e diclometano (extrato)	0,7 - 10	ATCC 43504	Ankli et al., 2002
<i>Boronia pinnata</i>	fração (geraniloxicumarinas)	1,62	Isolados clínicos	Epifano et al., 2006
<i>Pteleopsis suberosa</i>	fração (saponinas e agliconas)	1,9 - 7,8	Isolados clínicos	De Leo et al., 2006
<i>Rabdosis trichocarpa</i>	fração (Trichorabdol A)	2,5 - 5	Isolados clínicos	Kadota et al., 1997
<i>Rubus ulmifolius</i>	fração (polifenóis)	2 - 10	Isolados clínicos	Martini et al., 2009
<i>Polygonum tinctorium</i>	fração (metoxy kaempferol, 3,5,4'-trihidroxi-6,7-metilenodioxiflavona e triptantina)	2,5	Isolados clínicos	Hashimoto et al., 1998
<i>Tabebuia impetiginosa</i>	fração (2- (Hidroximetil) antraquinona e ácido antraquinona-2-carboxílico)	2 - 8	ATCC 43504	Park et al., 2006
<i>Tinospora sagittata</i>	fração (palmatina)	3,12 - 6,25	SCYA201401	Rong et al., 2016
<i>Myroxylon peruiferum</i>	fração (cabreuvina)	7,8	ATCC 43504	Ohsaki et al., 1999
<i>Andrographis paniculata</i>	fração (diterpenos labdânicos)	9	ATCC 43526	Shaikh et al., 2016
Atividade forte-moderada (CIM: 10-100 µg/mL)				
<i>Tabebuia impetiginosa</i>	fração (idebenona)	0,8 - 25	ATCC 43504	Inatsu et al., 2006
<i>Alchemilla monticola</i>	metanol (extrato)	2 - 16	ATCC 43504 e isolados clínicos	Krivokuća et al., 2015
<i>Crocus sativus</i>	etanol (extrato)	2 - 32	ATCC 43504	De Monte et al 2015
<i>Piper multiplinervium</i>	metanol (extrato)	3,75 - 12,5	isolados clínicos	Rüegg et al., 2006
<i>Cistus laurifolius</i>	fração (quercetina 3-metil éter)	3,9 - 62,5	NCTC 11637	Ustün et al., 2006
<i>Geranium wilfordii</i>	etanol (extrato)	4 - 40	ATCC 43504	Zhang et al., 2013
<i>Curcuma longa</i>	água (extrato)	5 - 50	ATCC 43504 e isolados clínicos	De et al., 2009
<i>Sideritis italica</i>	fração (óleo essencial)	5 - 25	ATCC 43504 e isolados clínicos	Basile et al., 2006
<i>Feijoa sellowiana</i>	fração (flavona)	5 - 25	ATCC 43504 e isolados clínicos	Basile et al., 2010
<i>Ferulago campestris</i>	fração (cumarina)	5 - 25	ATCC 43504 e isolados clínicos	Basile et al., 2009
Licorice	fração (glabridina e glabreno, licochalcona A, licoricidina e licoisoflavona B)	6,25 - 50	ATCC 43504	Fukai et al., 2002
<i>Anthemis altissima</i>	fração (kaempferol, quercetina, rhamnetina e isoquercetrina)	6,25 - 50	ATCC 43504	Konstantinopoulou et al., 2003
Plantas medicinais mexicanas (<i>Persea americana</i> , <i>Guaiaacum coulteri</i> , <i>Annona cherimola</i> e <i>Moussonia deppeana</i>)	água e etanol (extrato)	7,5 - 15,6	ATCC 43504	Castillo-Juárez et al., 2007
<i>Tabebuia impetiginosa</i>	etanol e acetato de etila (extrato)	9 - 30	isolados clínicos	Zhang et al., 2010
<i>Magnolia officinalis</i>	fração (magnolol)	10 - 20	ATCC43504, NCTC11637 e 11638 e isolados clínicos (HP82516, HP82548 e HP4)	Bae et al., 1998
<i>Rosa</i> (hibrida)	etanol e butanol (extrato)	10 - 100	ATCC 49503	Park et al., 2016
<i>Pueraria thunbergiana</i>	fração (irisolidona)	12 - 100	ATCC43504, NCTC11637 e 11638 e isolados clínicos (HP82516, HP82548 e HP4)	Bae et al., 2001
<i>Psoralea corylifolia</i>	Fração (Psoracorylifols)	12,5 - 25	ATCC 43504	Yin et al., 2005
<i>Myristica fragrans</i> e <i>Rosmarinus officinalis</i>	metanol (extrato)	12,5 - 25	ATCC 43504 e isolados clínicos	Mahady et al., 2003
<i>Sanguinaria canadensis</i> e <i>Hydrastis canadensis</i>	água e metanol (extrato)	12,5 - 50	ATCC 43504	Mahady et al., 2003
<i>Carum carvi</i> , <i>Elettaria cardamomum</i> , <i>Gentiana lutea</i> , <i>Juniperus communis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Mentha x piperita</i> e <i>Pimpinella anisum</i>	Metanol	14,5 - 58	Isolados clínicos e ATCC 43504	Mahady et al., 2003

Chá de plantas comestíveis	acetato de etila e metanol (extrato)	15,6	DMST 20979	Sakunpak et al., 2012
<i>Parthenium hysterophorus</i>	diclorometano e água (extrato)	15,6	ATCC 43504	Espinosa-Rivero et al., 2015
<i>Curcuma amada</i> , <i>Mallotus philippinesis</i> , <i>Myrsicina fragrans</i> e <i>Psoralea corylifolia</i>	etanol (extrato)	15,6 - 62,5	ATCC 43504	Zaidi et al., 2009
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	água (extrato)	16	NCTC11637	Ye et al., 2016
<i>Leonotis nepetifolia</i>	água e etanol (extrato)	25	ATCC 43504	Oliveira et al., 2015
Vinho tinto	extrato bruto	25 - 100	ATCC 700392 e 700824 e isolados clínicos	Paulo et al., 2011
<i>Enantia chlorantha</i>	água (extrato)	39	ATCC 43504	Tan et al., 2010
<i>Abrus cantoniensis</i> , <i>Saussurea lappa</i> e <i>Eugenia caryophyllata</i>	água e etanol (extrato)	40	ATCC 43504	Li et al., 2005
<i>Larrea divaricata</i>	água (extrato)	40 - 100	ATCC 43504	Steger et al., 2006
<i>Allium sativum</i>	fração (allixin)	50	ATCC 43504	Mahady et al., 2001
<i>Ginseng Panax</i>	frações (poliacetilenos e protopanaxatriol)	50	ATCC43504, NCTC11637 e 11638 e isolados clínicos (HP82516, HP82548 e HP4)	Bae et al., 2001
<i>Cinnamomum verum</i>	etanol (extrato)	50	isolados clínicos	Tabak et al., 1999
<i>Achillea millefolium</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Passiflora incarnata</i> e <i>Origanum majorana</i>	metanol (extrato)	50 - 100	ATCC 43504 e isolados clínicos	Mahady et al., 2001
<i>Hippophae hamnoides</i> , <i>Fritillaria thunbergii</i> , <i>Magnolia officinalis</i> , <i>Schisandra chinensis</i> , <i>Corydalis yanhusuo</i> , <i>Citrus reticulata</i> , <i>Bupleurum chinense</i> e <i>Ligusticum chuaxiong</i>	água e etanol (extrato)	60	ATCC 43504	Li et al., 2005
<i>Myroxylon peruiferum</i>	fração (cabreuquina)	62,5	ATCC 43504	Ohsaki et al., 1999
<i>Bidens pilosa</i> , <i>Galinsoga ciliata</i> e <i>Eryngium foetidum</i>	metanol (extrato)	64	isolados clínicos	Kouitcheu Mabeku et al., 2016
Camomila, flor de laranjeira e gengibre	fração (óleo essencial)	65	ATCC 43504	Weseler et al., 2005
<i>Patchouli</i>	fração (óleo essencial)	78	ATCC 43504	Yu et al., 2014
<i>Aloysia triphylla</i> e <i>Inula viscosa</i>	Etanol (extrato)	83 - 90	isolados clínicos	Masadeh et al 2014
<i>Carum carvi</i> , <i>Elettaria</i> , <i>cardamomum</i> , <i>Gentiana lutea</i> , <i>Juniper communis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Mentha piperita</i> e <i>Pimpinella anisum</i>	metanol (extrato)	100	isolados clínicos e ATCC 43504	Mahady et al., 2003
Atividade fraca-moderada (CIM 100 - 1000 µg/mL)				
<i>Alchemilla glabra</i>	metanol, diclorometano e cicloexano	2 - 256	Isolados clínicos e ATCC 43504	Krivokuća et al., 2015
<i>Aristolochia paucinervis</i>	fração (rizoma)	4 - 128	ATCC 43504	Gadhi et al., 2001
Aloe vera	Extrato	6,25 - 800	ATCC 43504	Cellini et al., 2014
<i>Acacia nilotica</i> , <i>Calotropis procera</i> , <i>Adhatoda vasica</i> , <i>Fagonia arabica</i> e <i>Casuarina equisetifolia</i>	água, acetona e metanol (extrato)	8 - 256	ATCC 43504	Amin et al., 2013
<i>Piper multiplinervium</i>	Fração (galato de epigalocatequina e epicatequina)	8-256	ATCC 43504	Mabe et al
Plantas medicinais	frações (taninos hidrolizados)	12,5 - 400	NCTC 11638 e ATCC 43504 e isolados clínicos	Funatogawa et al., 2004
<i>Ferula pseudalliacea</i>	fração (coquino disesquiterpeno e cumarinas sesquiterpenos)	16 - 128	Isolados clínicos	Dastan et al., 2016
<i>Lycopodium cernuum</i>	etanol (extrato)	16 - 1000	ATCC 43504	Ndip et al., 2008
<i>Tephrosia purpurea</i>	etanol (extrato)	25 - 400	ATCC 43504	Chinniah et al., 2009
<i>Pteleopsis suberosa</i>	etanol (extrato)	31,25 - 250	ATCC 43504	Germanò et al., 1998
<i>Trachyspermum copticum</i> e <i>Xanthium brasiliicum</i>	fração e etanol (extrato)	31,25 - 250	ATCC 43504	Nariman et al 2004
<i>Gymnosperma glutinosum</i>	etanol (extrato)	31,25 - 500	ATCC 43504	Gomez-Flores et al 2016
<i>Zingiber Zerumbet</i>	etanol (extrato)	31,25 - 250	ATCC 43504 e ATCC 700824	Sidahmed et al 2015
<i>Bryophyllum pinnatum</i>	metanol e acetato de etila (extrato)	32 - 512	Isolados clínicos	Mabeku et al 2017
Plantas medicinais (Camarões)	metanol (extrato)	32 - 1000	Isolados clínicos	Ndip et al., 2007
<i>Chamomilla recutita</i>	água e etanol (extrato)	62,5 - 125	ATCC 43504	Shikov et al., 2008
<i>Ageratum conyzoides</i> , <i>Scleria striatinux</i> , <i>Lycopodium</i>	etanol (extrato)	63 - 1000	Isolados clínicos	Ndip et al., 2008
Uva muscadine (<i>Vitis rotundifolia</i>)	Acetona, água, ácido acético e metanol	64 - 128	Isolados clínicos	Brown et al., 2009
<i>Rhus verniciflua</i>	etanol (extrato)	64 - 256	ATCC 43504	Suk et al., 2010
Vinho tinto	Fração	80-200	ATCC 43504	Bae et al., 1998
<i>Paeonia lactiflora</i>	etanol (extrato)	80 - 320	ATCC 43504	Ngan et al., 2012
<i>Terminalia macroptera</i>	etanol (extrato)	100 - 200	ATCC 43504	Silva et al., 2012
Pimentão verde (<i>Capsicum annuum</i>)	fração e água (extrato)	> 100	isolados clínicos	Ilona mucsie et al., 2001
<i>Terminalia chebula</i>	água (extrato)	125	ATCC 43504	Malekzadeh et al., 2001
<i>Paepalanthus bromelioides</i>	fração (isocoumarina paepalantina)	128	ATCC 43504	Damasceno et al 2017
<i>Aframomum pruinosum</i>	metanol (extrato)	128	ATCC 43504	Mabeku et al 2017
<i>Rubus ulmifolius</i>	Extrato	134 - 270	ATCC 43504	Martini et al., 2009

<i>Amphipterygium adstringens</i>	fração (éter de petróleo)	160	ATCC 43504	Castillo-Juárez et al., 2007
<i>Rhizophora mangle</i>	água (extrato)	180 - 210	ATCC 43504	Perera et al., 2017
Plantas medicinais mexicanas	etanol (extrato)	200 - 400	ATCC 43504	Robles-Zepeda et al., 2011
<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Metanol e acetato de etila	32 - 512	Isolados clínicos	Mabeku et al., 2017
<i>Bacopa monnieri</i>	Etanol	1000	Isolados clínicos	Goel et al., 2003
Atividade fraca (CIM: > 1000 µg /mL)				
<i>Bridelia micrantha</i>	etanol (extrato)	48 - 2500	Isolados clínicos	Okeleye et al., 2011
<i>Sclerocarya birrea</i>	etanol (extrato)	60 - 2500	Isolados clínicos	Njume et al., 2011
<i>Terminalia spinosa, Harrisonia abyssinica, Ximenia caffra, Azadirachta indica e Spilanthes mauritiana</i>	metanol (extrato)	62,5 - > 4000	ATCC 43504	Fabry et al 1996
Eucalipto	etanol (extrato)	64 - 1024	Isolados clínicos	Parreira et al., 2017
<i>Cuminum cyminum</i>	etanol (extrato)	75 - 10000	ATCC 43504	Nostro et al., 2005
Plantas Fitoterápicas	etanol (extrato)	160 - 1460	Isolados clínicos	Cwikla et al., 2010
Óleo de <i>Mentha piperita, Origanum vulgare, Pimpinella anisum, anis e Syzygium aromaticum</i>	etanol (extrato)	160 - 1460	Isolados clínicos	Cwikla et al., 2010
<i>Punica granatum e Quercus infectoria</i>	etanol (extrato)	160 - > 2500	Isolados clínicos	Voravuthikunchai et al., 2008
<i>Anacardium occidentale</i> (Castanha)	fração (ácidos anacárdicos)	200 - 1600	Isolados clínicos	Kubo et al., 1999
<i>Derris malaccensis</i>	frações (rotenona, rotenolona, desidrorotenona, deguelin, efhlosina, toxicarol, desidrodegenerina e eliptiona)	300 - 85000	Isolados clínicos	Takashima et al 2002
<i>Cichorium intybus, Cinnamomum zeylanicum, Coriandrum sativum, Cuminum cyminum, Cynara scolymus, Electaria cardamomum, Foeniculum vulgare, Juniperus communis, Mentha piperita, Origanum vulgare, Prunus avium, Rosmarinus officinalis, Salvia officinalis, Thymus serpyllum, Tilia platyphyllos e Zingiber officinalis</i>	Água e etanol (extrato)	300 - 100000	ATCC 43629	Nostro et al., 2005
<i>Anthemis altissima</i>	Fração (ácido clorogênico)	312,5 a 1250	ATCC 43504	Konstantinopoulou et al., 2003
<i>Origanum vulgare, Cuminum cyminum e Cynara scolymus</i>	metanol (extrato)	600 - 10000	ATCC 43504	Nostro et al., 2005
<i>Chamomilla recutita e Ilex paraguariensis</i>	etanol (extrato)	625 - 1250	ATCC 43504	Cogo et al., 2010
<i>Allium ascalonicum</i>	Extrato bruto	625 - 1250	ATCC 43504	Adeniyi et al., 2004
<i>Anthemis melampodina, Cerastium candidissimum, Chamomilla recutita, Conyza alba, Dittrichia viscosa, Origanum vulgare e Stachys alopecurus</i>	etanol (extrato)	625 - 5000	ATCC 43504 e isolados clínicos	Stamatis et al., 2003
<i>Terminalia chebula</i>	etanol (extrato)	1000 - 2500	ATCC 43504	Malekzadeh et al., 2001
<i>Plumbago zeylanica</i>	metanol (extrato)	625 - 5000	ATCC 43504	Wang e Huang 2005
<i>Anisomeles indica, Alpinia speciosa, Zingiberaceae Martinov, Bombax malabaricum e Paederia scandens</i>	metanol (extrato)	640 - 10240	ATCC 43504	Wang e Huang 2005
<i>Allium sativum</i>	Etanol (extrato)	2000 - 5000	ATCC 43504	Cellini et al., 1996
<i>Magnolia sieboldii</i>	fração (lactona sesquiterpênica desidrocistal lactona)	4400 - 4900	ATCC 700392 e 700824	Lee et al., 2014

Tabela 2. Produtos naturais de origem animal com atividade anti-*Helicobacter pylori*, divididos de acordo com a classificação de atividade anti-*Helicobacter pylori* de Wang (2014).

Produto Natural	Tipo de produto e extração	CIM (µg/mL)	Cepas HP	Autor
Atividade forte (CIM: <10 µg/mL)				
Mel de acácia coreana	Fração isolada	2,7	Isolados clínicos	Kim et al., 2017
Atividade forte-moderada (CIM: 10 - 100 µg/mL)				
Não há registros				

Atividade fraca-moderada (CIM 100 - 1000 µg/mL)				
Própolis (Bulgária)	etanol (extrato)	100 - 300	Isolados clínicos	Boyanova et al., 2005
Mel (Camarões)	água (extrato)	110 - 938	Isolados clínicos	Ndip et al., 2007
Própolis (Itália)	etanol (extrato)	750	Isolados clínicos	Nostro et al., 2005
Própolis (Brasil)	etanol (extrato)	1000	Isolados clínicos	Banskota et al., 2001
Atividade fraca (CIM: > 1000 µg/mL)				
Própolis vermelha (Brasil)	etanol (extrato)	64 - 1024	Isolados clínicos	Regueira Neto et al., 2017
Mel (Camarões)	hexano e éter dietílico (extrato)	78 - 10000	Isolados clínicos	Manyi-Loh et al., 2012
Própolis (Turquia)	etanol (extrato)	260 - 1520	Isolados clínicos	Baltas et al., 2016
Própolis (Espanha)	Extrato	6000 - 14000	Isolados clínicos	Bonvehí et al., 2012
Mel (Turquia)	água (extrato)	12000 - 39000	Isolados clínicos	Sahin 2015
Mel (África do Sul)	Extrato	10000 - 12500	Isolados clínicos	Manyi-Loh et al., 2013

O produto mais ativo foi a fração de *Sclerocarya birrea* (CIM: 0,004 - 0,06 µg/mL) conhecida como Marula, originária do bioma da Savana da África Oriental e que apresentou concentrações comparáveis à amoxicilina. Para Njume et al., (2011) esse produto é uma fonte promissora anti-*H. pylori*. Uma fração da *Evodia rutaecarpa*, erva medicinal chinesa, foi o segundo mais ativo (CIM: 0,05 µg/mL), possui atividades anti-inflamatórias, antitumorais, antibacteriana, antivirais, adstringentes e diuréticas (HAMASAKI et al., 2000). Destaca-se ainda o ácido abscísico proveniente do mel de *Acacia coreana* (CIM: 2,6 µg/mL), extraído do néctar das flores da árvore *Robinia pseudoacacia*. Esse tipo de mel é procurado em todo o mundo por suas propriedades medicinais (KIM et al., 2017). A concentração inibitória mínima apresentada por esses três produtos foi melhor que alguns antibióticos padrões utilizados no tratamento anti-*Helicobacter pylori*, como a claritromicina, metronidazol e levofloxacino e se equipara a concentração inibitória mínima da amoxicilina, um dos medicamentos mais eficazes na erradicação de *H. pylori* (WANG et al., 2011).

Os produtos com atividade forte-moderada em sua maioria foram extratos de plantas, patchouli, vinho tinto, uva, alho, ginseng, canela, cúrcuma e rosa (Tabela 1) e de origem animal própolis (Tabela 2). A fração mais ativa foi originária de *Tabebuia impetiginosa* (0,5 - 32 µg/mL), popularmente conhecido como ipê-roxo, com propriedades antitumorais, antibacterianas, antioxidantes e antibióticas (PARK et al., 2006; INATSU et al., 2006). Além dos fungos *Cetraria islandica*, *Cantharellus cibarius* e *Hericium erinaceus* (INGOLFSDOTTIR et al., 1997; LIU et al., 2016; KOLUNDŽIĆ et al., 2017).

Com atividade inibitória moderada-fraca se destacam os produtos naturais provenientes de extratos de plantas medicinais chinesas e mexicanas, própolis, mel, *aloe vera*, pimentão verde e vinho tinto com concentrações de 100 a 1000 µg/mL. Entre os produtos com atividade fraca destacam-se óleos de hortelã-pimenta e anis, extratos de plantas medicinais, alho, plantas fitoterápicas, uva, eucalipto, castanha de caju, cogumelo, mel e própolis com concentrações de 1000 a 100.000 µg/mL, as plantas medicinais de Camarões e a *Bridelia micrantha* foram os extratos mais ativos. *Bridelia micrantha* é utilizada na medicina popular para tratar várias condições como cefaleias, conjuntivite, dor abdominal, constipação e gastrite (OKELEYE et al., 2011; SHANG et al., 2013).

Dentre os produtos naturais de origem animal o mel e a própolis merecem destaque, pois possuem propriedades nutracêuticas, descritas na medicina tradicional e em tratamentos alternativos na terapia de cicatrização de feridas até o tratamento antitumoral. Os seus compostos bioativos são responsáveis por

exercer efeitos antibacterianos, antioxidantes, antiinflamatórios, anticancerígenos, imunomoduladores e antimetastáticos (AJIBOLA et al., 2012; VIUDA-MARTOS et al., 2008).

A maioria dos estudos avaliaram os produtos anti-*H. pylori* contra cepas bacterianas virulentas (cagA+ e vacA+), os demais avaliaram cepas bacterianas virulentas e isolados clínicos conjuntamente.

Além da classificação proposta por Wang (2014) que é específica para plantas medicinais anti-*Helicobacter pylori*, outros autores classificaram produtos naturais conforme sua atividade de inibição contra outras bactérias. Castillo-Juarez et al. (2009) classificou plantas medicinais conforme seu tipo de extração, água e metanol. Os produtos extraídos do metanol apresentam atividade forte, boa, moderada, baixa e nula (CIM < 125 µg/mL - > 1000 µg/mL), já os produtos extraídos de água apresentam (CIM < 7,8 µg/mL - > 500 µg/mL). Para Aligiannis et al., (2001) e Sartoratto et al., (2004) os produtos com atividade forte apresentam (CIM 50 - 500 µg/mL), moderada (CIM 600 - 1500 µg/mL) e fraca atividade (CIM > de 1500 µg/mL). Holetz et al., (2002) apresenta uma classificação mais criteriosa onde os extratos de plantas com forte atividade apresentam (CIM < 100 µg/mL), moderada (CIM 100 - 500 µg/mL), fraca (CIM 500 - 1000 µg/mL) e acima de 1000 µg/mL como sem atividade. Critérios alternativos foram descritos ainda por Fabry et al., (1998), ao considerar os extratos com CIM < 8000 µg/mL com atividade antimicrobiana aproveitável.

Para a maioria dos autores o produto natural possui atividade potencialmente promissora, independente da concentração apresentada, sugerindo estudos futuros, no que tange a toxicidade, bem como estudos clínicos que confirmem essa potencialidade. Ainda devemos considerar que não existe um consenso sobre a concentração aceitável para produtos naturais quando comparados com antibióticos conhecidos. Dessa maneira notamos que não existe um consenso sobre a concentração aceitável para produtos naturais derivados de plantas ou não quando comparados a substâncias puras, frações e extratos.

Diante disso, o presente estudo propõe uma nova classificação de produtos naturais com atividade anti-*Helicobacter pylori* que inclua não só os extratos vegetais, mas também produtos de origem animal e fungos. A nova proposta consta de 5 categorias de acordo com a sua concentração inibitória mínima. Os produtos com atividade forte apresentam (CIM <50 µg/mL), atividade boa (CIM 50 - 500 µg/mL), atividade moderada (CIM 500-1500 µg/mL), atividade fraca (CIM 1500 - 5000 µg/mL) e sem atividade os produtos com (CIM > 5000 µg/mL).

Com a nova classificação proposta, a faixa de atividade anti-*Helicobacter pylori* considerada forte foi ampliada para CIM <50 µg/mL. Isso permite que outros produtos, além de frações vegetais, entrem nessa categoria. Esse critério é ainda menor do proposto por Holetz et al. (2012) para bactérias distintas de *H. pylori*. Assim, na classe atividade forte agora encontra-se 42 produtos, sendo 22 extratos e 20 frações. Isso aumentou para 32,8% de produtos naturais com atividade forte, superior aos 12,5% da classificação de Wang (2014). Dentre os produtos na nova classificação proposta destacam-se as plantas medicinais, ginseng, alho e o mel de acácia.

Na classificação dos produtos com atividade boa (CIM 50-500 µg/mL) encontra-se 48 produtos (37,5%), incluindo plantas medicinais, rosa e própolis (com 34 extratos e 14 frações). Na classificação de atividade moderada (CIM 500-1500 µg/mL) encontra-se 16 produtos (12,5%) e apenas um deles é fração,

com destaque para plantas medicinais, mel e própolis. Na classificação fraca encontra-se 12 produtos (9,3%), com 10 extratos e 2 frações, dentre eles mel, própolis, alho, castanha de caju e plantas medicinais. Na classificação sem atividade (CIM >5000 µg/mL), valor esse maior do que proposto por Holetz (CIM >1000 µg/mL) e menor do que Fabry (CIM >8000 µg/mL) encontra-se 10 produtos naturais (7,8%), entre eles própolis, mel, cogumelo e extratos de plantas medicinais.

Os produtos naturais com intervalos amplos de concentração inibitória como extrato de *Bridelia micranta* (CIM 48 - 2500 µg/mL) (Okeleye et al., 2011), *Derris malaccensis* (300 – 85000 µg/mL) (Takashima et al., 2002) e *Cuminum cyminum* (CIM 75 - 10000 µg/mL) (Nostro et al., 2005), necessitam de uma investigação mais completa em suas frações para se adequarem à classificação.

Embora a nova classificação proposta neste trabalho exclua produtos como mel e própolis, que tiveram suas atividades consideradas promissoras por Fabry et al., (1998), devemos levar em consideração que esses produtos fazem parte do cotidiano, geralmente seu uso excede 5 mg por porção e não precisa necessariamente ser usado como produtos com potencial farmacológico, que menores concentrações despertam maior interesse, e sim como terapia complementar à terapia convencional.

A revisão apresenta ainda alguns estudos clínicos com produtos naturais como mel, própolis, alho e uso associado de brócolis com iogurte e alho com jalapeño, e estudos *in vivo* com plantas como *Bidens pilosa*, *Galinsoga ciliata*, *Eryngium foetidum*, *Tinospora sagittata* e cúrcuma, todos com resultados considerados promissores pelos autores (Tabela 3).

Com essa nova classificação ampliou-se os parâmetros estabelecidos com abrangência de outros produtos naturais com potencial antibacteriano semelhantes aos antibióticos convencionais. Além disso, notamos que outros produtos como mel e própolis, que são de fácil acesso a população de uma forma geral, passam a fazer parte de quatro classificações diferentes e não somente como atividade fraca ou sem atividade.

Tabela 3. Produtos naturais com atividade anti-*Helicobacter pylori* em estudos clínico e pré-clínico.

ESTUDO CLÍNICO				
Produto Natural	Tipo de produto e extração	DOSE	Resultado	Autor
Mel (Turquia)	Nigella sativa (óleo de semente)	5 ml	Positivo	Mohtashami et al., 2015
Mel (Bulgária)	mel in natura	indefinido	Positivo	Boyanova et al., 2015
Mel (Nova Zelândia)	mel in natura	1 colher sopa (4x semana)	Negativo	Mcgovern et al., 1999
Própolis Verde (Brasil)	Etanol (extrato)	20 gotas (3x/dia/7dia/semana)	Negativo	Coelho et al., 2007
<i>Brassica oleracea</i> (Brócolis com iogurte)	in natura	135g/ dia	Negativo	Opekun et al., 2005
<i>Allium sativum</i> (Alho)	cru ou cozido	indefinido	Positivo	Salih et al., 2003
<i>Allium sativum</i> e <i>Capsicum annuum</i> (Alho e jalapeño)	in natura	10 fatias alho e 6 jalapenhos por refeição	Negativo	Graham et al., 1999
ESTUDO PRÉ-CLÍNICO				
Produto Natural	Tipo de produto e extração	Dose (mg/ ml)	Resultado	Autor
<i>Bidens pilosa</i> , <i>Galinsoga ciliata</i> e <i>Eryngium foetidum</i>	Etanol (extrato)	125, 250 e 500 mg/kg	Positivo	Kouitcheu Mabeku et al., 2016
<i>Tinospora sagittata</i>	Etanol (extrato)	indefinido	80% de inibição	Rong et al., 2016

Curcuma	Etanol (extrato)	25 mg/kg	100% de inibição	De et al., 2009
---------	------------------	----------	------------------	-----------------

CONCLUSÕES

Este trabalho propôs uma nova classificação de produtos naturais de produtos com atividade anti-*Helicobacter pylori* com base numa revisão de literatura. As concentrações inibitórias mínima foram utilizadas como parâmetro de classificação e variaram de 0,004 a 100.000 µg/mL.

A proposição de uma nova classificação da concentração inibitória mínima traz a possibilidade de inclusão de diversos produtos, além de plantas medicinais com atividade forte anti-*Helicobacter pylori*, com a presença de frações e extratos de plantas medicinais e mel.

A nova classificação proposta permitiu a inclusão de outros extratos vegetais, produtos de origem animal e fungos com atividade anti-*Helicobacter pylori*, e ampliou a faixa de produtos considerados com forte atividade, incluindo outros produtos, não só substâncias puras e frações de plantas medicinais, alguns com concentração inibitória mínima semelhante aos antibióticos utilizados em terapias convencionais.

AGRADECIMENTOS: a Domingos Tabajara Martins de Oliveira pelas contribuições.

REFERÊNCIAS

ADENIYI, B. A.; ANYIAM, F. M.. In vitro anti-*Helicobacter pylori* potential of methanol extract of *Allium ascalonicum* Linn. (Liliaceae) leaf: susceptibility and effect on urease activity. **Phytotherapy research**, v. 18, n. 5, p. 358-361, 2004. DOI: <http://doi.org/10.1002/ptr.1265>

AJIBOLA, A.; CHAMUNORWA, J. P.; ERLWANGER, K. H.. Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. **Nutrition & metabolism**, v. 9, n. 1, p. 61, 2012. DOI: <http://doi.org/10.1186/1743-7075-9-61>

ALIGIANNIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINO, I. B.. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 49, n. 9, p. 4168-4170, 2001. DOI: <http://doi.org/10.1021/jf001494m>

AMIN, M.; ANWAR, F., NAZ, F., MEHMOOD, T., & SAARI, N.. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibition activities of some traditional medicinal plants. **Molecules**, v. 18, n. 2, p. 2135-2149, 2013. DOI: <http://doi.org/10.3390/molecules18022135>

ANKLI, A., Heinrich, M., Bork, P., Wolfram, L., Bauerian, P., Brun, R., Wasescha, M.. Yucatec Mayan medicinal plants: evaluation based on indigenous uses. **Journal of Ethnopharmacology**, 79(1), 43-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00355-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00355-5)

BAE, E. A., JOO HAN, M., & KIM, D. H. (2001). In Vitro Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Irisolidone Isolated from the Flowers and Rhizomes of *Puericirici*. **Planta med**, 67, 161-163.

BAE, E. A.; HAN, M. J.; KIM, N. J.; & KIM, D. H. (1998). Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Herbal Medicines. **Biological**

and Pharmaceutical Bulletin, 21(9), 990-992. DOI: <http://doi.org/10.1248/bpb.21.990>

BALTAS, N., KARAOGLU, S. A., TARAKCI, C., & KOLAYLI, S. (2016). Effect of propolis in gastric disorders: inhibition studies on the growth of *Helicobacter pylori* and production of its urease. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, 31(sup2), 46-50. DOI: <http://doi.org/10.1080/14756366.2016.1186023>

BANSKOTA, A. H., TEZUKA, Y., ADNYANA, I. K., ISHII, E., MIDORIKAWA, K., MATSUSHIGE, K., & KADOTA, S.. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. **Phytomedicine**, v. 8, n. 1, p. 16-23, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00004>

BASILE, A., CONTE, B., RIGANO, D., SENATORE, F., & SORBO, S. (2010). Antibacterial and antifungal properties of acetic extract of *Feijoa sellowiana* fruits and its effect on *Helicobacter pylori* growth. **Journal of medicinal food**, 13(1), 189-195. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0301>

BASILE, A., SENATORE, F., GARGANO, R., SORBO, S., DEL PEZZO, M., LAVITOLA, A., VUOTTO, M. L.. (2006). Antibacterial and antioxidant activities in *Sideritis italica* (Miller) Greuter et Burdet essential oils. **Journal of ethnopharmacology**, 107(2), 240-248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.019>

BASILE, A., SORBO, S., SPADARO, V., BRUNO, M., MAGGIO, A., FARAONE, N., & ROSSELLI, S.. Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae). **Molecules**, v. 14, n. 3, p. 939-952, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules14030939>

- BONVEHÍ, JOSEP SERRA; GUTIÉRREZ, ARRATE LACALLE.. The antimicrobial effects of propolis collected in different regions in the Basque Country (Northern Spain). **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 4, p. 1351-1358, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11274-011-0932-y>
- BOYANOVA, L., GERGOVA, G., NIKOLOV, R., DEREJIAN, S., LAZAROVA, E., KATSAROV, N., ... & KRASSTEV, Z.. Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. **Journal of medical microbiology**, v. 54, n. 5, p. 481-483, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45880-0>
- BOYANOVA, L., ILIEVA, J., GERGOVA, G., VLADIMIROV, B., NIKOLOV, R., & MITOV, I. (2015). Honey and green/black tea consumption may reduce the risk of *Helicobacter pylori* infection. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, 82(1), 85-86. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.001>
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- BROWN, J. C., HUANG, G., HALEY-ZITLIN, V., JIANG, X.. Antibacterial effects of grape extracts on *Helicobacter pylori*. **Applied and environmental microbiology**, v. 75, n. 3, p. 848-852, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.01595-08>
- CASTILLO-JUÁREZ, I., GONZÁLEZ, V., JAIME-AGUILAR, H., MARTÍNEZ, G., LINARES, E., BYE, R., ROMERO, I. (2009). Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. **Journal of ethnopharmacology**, 122(2), 402-405, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.021>
- CASTILLO-JUÁREZ, I., RIVERO-CRUZ, F., CELIS, H., ROMERO, I.. Anti-*Helicobacter pylori* activity of anacardic acids from *Amphipterygium adstringens*. **Journal of ethnopharmacology**, 114(1), 72-77, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.022>
- CELLINI, L., DI BARTOLOMEO, S., DI CAMPLI, E., GENOVESE, S., LOCATELLI, M., DI GIULIO, M. (2014). In vitro activity of Aloe vera inner gel against *Helicobacter pylori* strains. **Letters in applied microbiology**, 59(1), 43-48, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/lam.12241>
- CELLINI, L., DI CAMPLI, E., MASULLI, M., DI BARTOLOMEO, S., ALLOCATI, N. (1996). Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extract (*Allium sativum*). **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, 13(4), 273-277. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1996.tb00251.x>
- CHINNIAH, A., MOHAPATRA, S., GOSWAMI, S., MAHAPATRA, A., KAR, S. K., MALLAVADHANI, U. V., DAS, P. K. (2009). On the potential of *Tephrosia purpurea* as anti-*Helicobacter pylori* agent. **Journal of ethnopharmacology**, 124(3), 642-645, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.05.016>
- COELHO, L. G., BASTOS, E. M., RESENDE, C. C., E SILVA, P., SANCHES, B. S., DE CASTRO, F. J. TRINDADE, O. R. (2007). Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. a pilot clinical study. **Helicobacter**, 12(5), 572-574. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00525.x>
- COGO, L. L., MONTEIRO, C. L. B., MIGUEL, M. D., MIGUEL, O. G., CUNICO, M. M., RIBEIRO, M. L., COSTA, L. M. D. (2010). Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. **Brazilian Journal of Microbiology**, 41(2), 304-309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822010000200007>
- CWIKLA, C., SCHMIDT, K., MATTHIAS, A., BONE, K. M., LEHMANN, R., & TIRALONGO, E. (2010). Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. **Phytotherapy Research**, 24(5), 649-656. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2933>
- D'AGOSTINO, M., DINI, I., RAMUNDO, E., & SENATORE, F. (1998). Flavonoid glycosides of *Alchemilla vulgaris* L. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, 12(S1), S162-S163. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(1998\)12:1+<S162:AID-PTR284>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(1998)12:1+<S162:AID-PTR284>3.0.CO;2-P)
- DAMASCENO, J. P. L., RODRIGUES, R. P., GONÇALVES, R. D. C. R., KITAGAWA, R. R. (2017). Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Isocoumarin Paepalantine: Morphological and Molecular Docking Analysis. **Molecules**, 22(5), 786., 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22050786>
- DASTAN, D., SALEHI, P., ALIAHMADI, A., GOHARI, A. R., MAROOFI, H., ARDALAN, A.. New coumarin derivatives from *Ferula pseudalliacea* with antibacterial activity. **Natural product research**, v. 30, n. 24, p. 2747-2753, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1149705>
- DE LEO, M., DE TOMMASI, N., SANOGO, R., D'ANGELO, V., GERMANO, M. P., BISIGNANO, G., BRACA, A.. Triterpenoid saponins from *Pteleopsis suberosa* stem bark. **Phytochemistry**, v. 67, n. 24, p. 2623-2629, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.07.017>
- DE MONTE, C., BIZZARRI, B., GIDARO, M. C., CARRADORI, S., MOLLICA, A., LUISI, G., PARAPINI, S. (2015). Bioactive compounds of *Crocus sativus* L. and their semi-synthetic derivatives as promising anti-*Helicobacter pylori*, anti-malarial and anti-leishmanial agents. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, 30(6), 1027-1033. DOI: <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.1001755>
- DE, R., KUNDU, P., SWARNAKAR, S., RAMAMURTHY, T., CHOWDHURY, A., NAIR, G. B., MUKHOPADHYAY, A. K.. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 4, p. 1592-1597, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01242-08>
- DO CARMO SOUZA, M., BESERRA, A. M. S., MARTINS, D. C., REAL, V. V., DOS SANTOS, R. A. N., RAO, V. S., DE OLIVEIRA MARTINS, D. T. (2009). In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of *Calophyllum brasiliense* Camb. **Journal of ethnopharmacology**, 123(3), 452-458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.03.030>
- EPIFANO, F., MENGHINI, L., PAGIOTTI, R., ANGELINI, P., GENOVESE, S., & CURINI, M.. In vitro inhibitory activity of boropinic acid against *Helicobacter pylori*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 16, n. 21, p. 5523-5525, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.08.043>

- ESPINOSA-RIVERO, J., RENDÓN-HUERTA, E., & ROMERO, I. (2015). Inhibition of *Helicobacter pylori* growth and its colonization factors by *Parthenium hysterophorus* extracts. **Journal of ethnopharmacology**, 174, 253-260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.021>
- FABRY, W., OKEMO, P. O., & ANSORG, R.. Antibacterial activity of East African medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 60, n. 1, p. 79-84, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)001281](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)001281)
- FABRY, W., OKEMO, P., & ANSORG, R. (1996). fungistatic and fungicidal activity of East African medicinal plants. **Mycoses**, 39(1-2), 67-70. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1996.tb00087.x>
- FRANZ, GABRIELA MARIA.. Atividade biológica e composição química de méis produzidos em alguns Municípios da Amazônia, Cerrado e Pantanal de Mato Grosso. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), Cáceres, 2015.
- FUKAI, T., MARUMO, A., KAITOU, K., KANDA, T., TERADA, S., & NOMURA, T.. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. **Life sciences**, v. 71, n. 12, p. 1449-1463, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01864-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01864-7)
- FUNATOGAWA, K., HAYASHI, S., SHIMOMURA, H., YOSHIDA, T., HATANO, T., ITO, H., & HIRAI, Y.. Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori*. **Microbiology and immunology**, v. 48, n. 4, p. 251-261, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2004.tb03521.x>
- GADHI, C. A., BENHARREF, A., JANA, M., & LOZNIEWSKI, A.. Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Aristolochia paucinervis* Pomel extracts. **Journal of ethnopharmacology**, v. 75, n. 2-3, p. 203-205, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00184-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00184-2)
- GERMANO, M. P., SANOGO, R., GUGLIELMO, M., DE PASQUALE, R., CRISAFI, G., & BISIGNANO, G. (1998). Effects of *Pteleopsis suberosa* extracts on experimental gastric ulcers and *Helicobacter pylori* growth. **Journal of ethnopharmacology**, 59(3), 167-172. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00109-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00109-8)
- GOEL, R. K., SAIRAM, K., BABU, M. D., TAVARES, I. A., RAMAN, A. (2003). In vitro evaluation of *Bacopa monniera* on anti-*Helicobacter pylori* activity and accumulation of prostaglandins. **Phytomedicine**, 10(6-7), 523-527. <https://doi.org/10.1078/094471103322331494>
- GOMES, ANGELA NELLY.. O novo consumidor de produtos naturais: Consumindo conceitos muito mais do que produtos. 2009.
- GOMEZ-FLORES, R., ESPINOSA-RAMOS, D., QUINTANILLA-LICEA, R., BARRÓN-GONZALEZ, M. P., TAMEZ-GUERRA, P., TAMEZ-GUERRA, R., & RODRIGUEZ-PADILLA, C. (2016). Antimicrobial activity of *Gymnosperma glutinosum* (Spreng.) less.(Asteraceae) methanol extracts against *Helicobacter pylori*. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, 13(4), 55-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.21010/ajtcam.v13i4.9>
- GRAHAM, D. Y., ANDERSON, S. Y., & LANG, T. (1999). Garlic or jalapeno peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. **The American journal of gastroenterology**, 94(5), 1200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01066.x>
- HAMASAKI, N., ISHII, E., TOMINAGA, K., TEZUKA, Y., NAGAOKA, T., KADOTA, S., YANO, I.. Highly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Wu-Chu-Yu), against *Helicobacter pylori* in vitro. **Microbiology and immunology**, v. 44, n. 1, p. 9-15, 2000.
- HASHIMOTO, T., AGA, H., CHAEN, H., FUKUDA, S., & KURIMOTO, M.. Isolation and identification of anti-*Helicobacter pylori* compounds from *Polygonum tinctorium* Lour. **Natural medicines** v. 53, n. 1, p. 27-31, 1999. DOI: <https://ci.nii.ac.jp/naid/110008731922>
- HOLETZ, F. B., PESSINI, G. L., SANCHES, N. R., CORTEZ, D. A. G., NAKAMURA, C. V., & DIAS FILHO, B. P.. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762002000700017>
- ILONA MUCSIE, J. M., MARUYAMA, S., & SAKAGAMI, H. (2001).. Biological Activity of 3 Fruit Vegetable," Anastasia Green", 3 Species of Sweet Pepper. in vivo, 15, 437-442. DOI: <https://doi.org/0258-851x/2001200+40>
- INATSU, S., OHSAKI, A., & NAGATA, K.. Idebenone acts against growth of *Helicobacter pylori* by inhibiting its respiration. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 50, n. 6, p. 2237-2239, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01118-05>
- KADOTA, S., BASNET, P., ISHII, E., TAMURA, T., & NAMBA, T.. Antibacterial activity of trichorabdol A from *Rabdosia trichocarpa* against *Helicobacter pylori*. **Zentralblatt für Bakteriologie**, v. 286, n. 1, p. 63-67, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0934-8840\(97\)80076](https://doi.org/10.1016/s0934-8840(97)80076)
- KIM, S., HONG, I., WOO, S., JANG, H., PAK, S., & HAN, S.. Isolation of abscisic acid from Korean acacia honey with anti-*Helicobacter pylori* activity. **Pharmacognosy magazine**, v. 13, n. Suppl 2, p. S170, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1296.210166>
- KOLUNDŽIĆ, M., STANOJKOVIĆ, T., RADOVIĆ, J., TAČIĆ, A., DODEVSKA, M., MILENKOVIĆ, M., KUNDAKOVIĆ, T.. Cytotoxic and Antimicrobial Activities of *Cantharellus cibarius* Fr.(Cantarellaceae). **Journal of medicinal food**, v. 20, n. 8, p. 790-796, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.0176>
- KONSTANTINOPOULOU, M., KARIOTI, A., SKALTSAS, S., & SKALTSAS, H.. Sesquiterpene Lactones from *Anthemis a Itissima* and Their Anti-*Helicobacter pylori* Activity. **Journal of natural products**, v. 66, n. 5, p. 699-702, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1021/up020472m>
- KOUITCHEU MABEKU, L. B., EYOUM BILLE, B., TCHOUANGUEU, T. F., NGUEPI, E., & LEUNDJI, H. Treatment of *Helicobacter pylori* infected mice with *Bryophyllum pinnatum*, a medicinal plant with antioxidant and antimicrobial properties, reduces bacterial load.

Pharmaceutical biology, v. 55, n. 1, p. 603-610, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1266668>

KOUITCHEU MABEQU, L. B., EYOUM BILLE, B., TCHOUANGUEU, T. F., NGUEPI, E., & LEUNDJI, H. (2017). Treatment of *Helicobacter pylori* infected mice with *Bryophyllum pinnatum*, a medicinal plant with antioxidant and antimicrobial properties, reduces bacterial load. **Pharmaceutical biology**, 55(1), 603-610. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1266668>

KRIVOKUĆA, M., NIKETIĆ, M., MILENKOVIĆ, M., & KUNDAKOVIĆ, T.. Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Four *Alchemilla* Species (Rosaceae). **Natural product communications**, v. 10, n. 8, p. 1369-1371, 2015. DOI: <https://www.researchgate.net/publication/283905159>

KUBO, J., LEE, J. R., & KUBO, I.. Anti-*Helicobacter pylori* agents from the cashew apple. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 2, p. 533-537, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf9808980>

LEE, I. O., LEE, K. H., PYO, J. H., KIM, J. H., CHOI, Y. J., & LEE, Y. C. (2007). Anti-inflammatory effect of capsaicin in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. **Helicobacter**, 12(5), 510-517. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00521.x>

LEMOS, L. M., OLIVEIRA, R. B., SAMPAIO, B. L., Ccana-Ccapatinta, G. V., Da Costa, F. B., & Martins, D. T. (2016). Brasiliensic and isobrasiliensic acids: isolation from *Calophyllum brasiliense* Cambess. and anti-*Helicobacter pylori* activity. **Natural product research**, 30(23), 2720-2725. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1137568>

LI, Y., XU, C., ZHANG, Q., LIU, J. Y., & TAN, R. X.. In vitro anti-*Helicobacter pylori* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. **Journal of ethnopharmacology**, v. 98, n. 3, p. 329-333, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.020>

LIU, J. H., LI, L., SHANG, X. D., ZHANG, J. L., & TAN, Q.. Anti-*Helicobacter pylori* activity of bioactive components isolated from *Hericium erinaceus*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 183, p. 54-58, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.004>

MABE, K., YAMADA, M., OGUNI, I., & TAKAHASHI, T.. In vitro and in vivo activities of tea catechins against *Helicobacter pylori*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1788-1791, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/aac/43.7.1788>

MAHADY, G. B., MATSUURA, H., & PENDLAND, S. L.. Allixin, a phytoalexin from garlic, inhibits the growth of *Helicobacter pylori* in vitro. **The American journal of gastroenterology**, v. 96, n. 12, p. 3454, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05351>

MAHADY, G. B., PENDLAND, S. L., STOIA, A., & CHADWICK, L. R.. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to isoquinoline alkaloids from *Sanguinaria canadensis* and *Hydrastis canadensis*. **Phytotherapy Research**, v. 17, n. 3, p. 217-221, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.1108>

MALEKZADEH, F., EHSANIFAR, H., SHAHAMAT, M., LEVIN, M., & COLWELL, R. R.. Antibacterial activity of black myrobalan (*Terminalia chebula* Retz) against *Helicobacter*

pylori. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 18, n. 1, p. 85-88, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00352-1)

MALFERTHEINER, P., MEGRAUD, F., O'MORAIN, C. A., GIBBERT, J. P., KUIPERS, E. J., AXON, A. T., HUNT, R.. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*, p. gutjnl-2016-312288, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>

MANYI-LOH, C. E., CLARKE, A. M., & NDIP, R. N.. Detection of phytoconstituents in column fractions of n-hexane extract of Goldcrest honey exhibiting anti-*Helicobacter pylori* activity. **Archives of medical research**, v. 43, n. 3, p. 197-204, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.04.006>

MANYI-LOH, C. E., CLARKE, A. M., GREEN, E., & NDIP, R. N.. Inhibitory and bactericidal activity of selected South African honeys and their solvent extracts against clinical isolates of *Helicobacter pylori*. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n. 5, p. 897-906, 2013.

MARTINI, S., D'ADDARIO, C., COLACEVICH, A., FOCARDI, S., BORGHINI, F., SANTUCCI, A., ROSSI, C.. Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds. **International journal of antimicrobial agents**, v. 34, n. 1, p. 50-59, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.01.010>

MASADEH, M. M., Alkofahi, A. S., Alzoubi, K. H., Tumah, H. N., & Bani-Hani, K. (2014). Anti-*Helicobacter pylori* activity of some Jordanian medicinal plants. **Pharmaceutical biology**, 52(5), 566-569. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.853811>

MCGOVERN, D. P., ABBAS, S. Z., VIVIAN, G., & DALTON, H. R. (1999). Manuka honey against *Helicobacter pylori*. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(8), 439-439.

MIGUEL, G., FALEIRO, L., CAVALEIRO, C., SALGUEIRO, L., & CASANOVA, J. (2008). Susceptibility of *Helicobacter pylori* to essential oil of *Dittrichia viscosa* subsp. *revoluta*. **Phytotherapy research**, 22(2), 259-263. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2284>

MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G., & PRISMA GROUP.. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Physical therapy*, v. 89, n. 9, p. 873-880, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1093/ptj/89.9.873>

MOHTASHAMI, R., HUSEINI, H. F., HEYDARI, M., AMINI, M., SADEQHI, Z., GHAZNAVI, H., MEHRZADI, S. (2015). Efficacy and safety of honey based formulation of *Nigella sativa* seed oil in functional dyspepsia: A double blind randomized controlled clinical trial. **Journal of ethnopharmacology**, 175, 147-152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.022>

NARIMAN, F., EFTEKHAR, F., HABIBI, Z., & FALSAFI, T. (2004). Anti-*Helicobacter pylori* activities of six Iranian plants. **Helicobacter**, 9(2), 146-151. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00211.x>

NDIP, R. N., AJONGLEFAC, A. N., MBULLAH, S. M., TANIH, N. F., AKOACHERE, J. F. T. K., NDIP, L. M., EFANGE, S. M. N.. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of *Lycopodium*

- cernuum (Linn) Pic. Serm. **African Journal of Biotechnology**, v. 7, n. 22, 2008. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJB08.595>
- NDIP, R. N., TAKANG, A. E., ECHAKACHI, C. M., MALONGUE, A., AKOACHERE, J. F., NDIP, L. M., & LUMA, H. N.. In-vitro antimicrobial activity of selected honeys on clinical isolates of *Helicobacter pylori*. **African health sciences**, v. 7, n. 4, 2007.
- NDIP, R. N., TARKANG, A. E. M., MBULLAH, S. M., LUMA, H. N., MALONGUE, A., NDIP, L. M.; EFANGE, S. M.. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 452-457, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.037>
- NETO, M. R., TINTINO, S. R., DA SILVA, A. R. P., DO SOCORRO COSTA, M., BOLIGON, A. A., MATIAS, E. F.; COUTINHO, H. D. M.. Seasonal variation of Brazilian red propolis: Antibacterial activity, synergistic effect and phytochemical screening. **Food and Chemical Toxicology**, v. 107, p. 572-580, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.052>
- NGAN, L. T. M., MOON, J. K., SHIBAMOTO, T., & AHN, Y. J.. Growth-inhibiting, bactericidal, and urease inhibitory effects of *Paeonia lactiflora* root constituents and related compounds on antibiotic-susceptible and-resistant strains of *Helicobacter pylori*. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 36, p. 9062-9073, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1021/1f3035034>
- NJUME, C., AFOLAYAN, A. J., GREEN, E., & NDIP, R. N.. Volatile compounds in the stem bark of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) possess antimicrobial activity against drug-resistant strains of *Helicobacter pylori*. **International journal of antimicrobial agents**, v. 38, n. 4, p. 319-324, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.05.002>
- NOSTRO, A., CELLINI, L., BARTOLOMEO, S. D., CAMPLI, E. D., GRANDE, R., CANNATELLI, M. A.; ALONZO, V.. Antibacterial effect of plant extracts against *Helicobacter pylori*. **Phytotherapy Research**, v. 19, n. 3, p. 198-202, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.1640>
- NOSTRO, A., CELLINI, L., BARTOLOMEO, S. D., CANNATELLI, M. A., CAMPLI, E. D., PROCOPIO, F.; ALONZO, V.. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 3, p. 187-190, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.1830>
- OHSAKI, A., TAKASHIMA, J., CHIBA, N., & KAWAMURA, M.. Microanalysis of a selective potent anti-*Helicobacter pylori* compound in a Brazilian medicinal plant, *Myroxylon peruiferum* and the activity of analogues. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 9, n. 8, p. 1109-1112, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00141-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00141-9)
- OKELEYE, B. I., BESSONG, P. O., & NDIP, R. N.. Preliminary phytochemical screening and in vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of the stem bark of *Bridelia micrantha* (Hochst., Baill., Euphorbiaceae). **Molecules**, v. 16, n. 8, p. 6193-6205, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules16086193>
- OLIVEIRA, D. M., MELO, F. G., BALOGUN, S. O., FLACH, A., DE SOUZA, E. C. A., DE SOUZA, G. P.; ROCHA, I. N. A. COSTA; SILVA, L. I.; MARTINS, D. T. O.; ASCÊNCIO, S. D.. Antibacterial mode of action of the hydroethanolic extract of *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. involves bacterial membrane perturbations. **Journal of ethnopharmacology**, v. 172, p. 356-363, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.027>
- OPEKUN, A. R., YEH, C. W., OPEKUN, J. L., & GRAHAM, D. Y. (2005). In vivo tests of natural therapy, Tibetan yogurt or fresh broccoli, for *Helicobacter pylori* infection. **Methods and findings in experimental and clinical pharmacology**, 27(5), 327-330. DOI: <https://doi.org/10.1358/mf.2005.27.5.896760>
- PARK, B. S., LEE, H. K., LEE, S. E., PIAO, X. L., TAKEOKA, G. R., WONG, R. Y., KIM, J. H. (2006). Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC (Taheebo) against *Helicobacter pylori*. **Journal of ethnopharmacology**, 105(1-2), 255-262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.11.005>
- PARK, D., SHIN, K., CHOI, Y., GUO, H., CHA, Y., KIM, S. H., CHOI, E. K. (2016). Antimicrobial activities of ethanol and butanol fractions of white rose petal extract. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 76, 57-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.011>
- PARREIRA, P., SOARES, B. I., FREIRE, C. S., SILVESTRE, A. J., REIS, C. A., MARTINS, M. C. L., & DUARTE, M. F.. Eucalyptus spp. outer bark extracts inhibit *Helicobacter pylori* growth: in vitro studies. **Industrial Crops and Products**, v. 105, p. 207-214, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.05.012>
- PAULO, L., OLEASTRO, M., GALLARDO, E., QUEIROZ, J. A., & DOMINGUES, F.. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibitory activities of resveratrol and red wine. **Food Research International**, v. 44, n. 4, p. 964-969, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.017>
- PERERA, L. M. S., RUEDAS, D., & GÓMEZ, B. C.. Gastric antiulcer effect of *Rhizophora mangle* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, n. 1, p. 1-3, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00277-X)
- ROBLES-ZEPEDA, R. E., VELÁZQUEZ-CONTRERAS, C. A., GARIBAY-ESCOBAR, A., GÁLVEZ-RUIZ, J. C., RUIZ-BUSTOS, E. (2011). Antimicrobial activity of Northwestern Mexican plants against *Helicobacter pylori*. **Journal of Medicinal Food**, 14(10), 1280-1283. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0263>
- RONG, Q., XU, M., DONG, Q., ZHANG, Y., LI, Y., YE, G., ZHAO, L.. In vitro and in vivo bactericidal activity of *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep. var. *craveniana* (SY Hu) Lo and its main effective component, palmatine, against porcine *Helicobacter pylori*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 331, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1310-y>
- RÜEGG, T., CALDERÓN, A. I., QUEIROZ, E. F., SOLÍS, P. N., MARSTON, A., RIVAS, F., GUPTA, M. P. (2006). 3-Farnesyl-2-hydroxybenzoic acid is a new anti-*Helicobacter pylori* compound from *Piper multiplinervium*. **Journal of ethnopharmacology**, 103(3), 461-467, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.09.014>

- SAFAK, B., CIFTCI, I. H., OZDEMIR, M., KIYILDI, N., CETINKAYA, Z., AKTEPE, O. C., ALTINDIS, M. (2009). In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of usnic acid. **Phytotherapy research**, 23(7), 955-957, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2690>
- SAHIN, H. (2016). Honey as an apitherapeutic product: its inhibitory effect on urease and xanthine oxidase. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, 31(3), 490-494. DOI: <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1039532>
- SAKUNPAK, A.; PANICHAYUPAKARANANT, P.. Antibacterial activity of Thai edible plants against gastrointestinal pathogenic bacteria and isolation of a new broad spectrum antibacterial polyisoprenylated benzophenone, chamuangone. **Food Chemistry**, v. 130, n. 4, p. 826-831, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.088>
- SALIH, B. A., Abasiyanik, F. M. (2003). Does regular garlic intake affect the prevalence of *Helicobacter pylori* in asymptomatic subjects?. **Saudi medical journal**, 24(8), 842-845. DOI: <http://dx.doi.org/12939668>
- SARTORATTO, A., MACHADO, A. L. M., DELARMELENA, C., FIGUEIRA, G. M., DUARTE, M. C. T., & REHDER, V. L. G. (2004). Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, 35(4), 275-280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001>
- SHANG, X., TAN, Q., LIU, R., YU, K., LI, P., ZHAO, G. P. (2013). In vitro anti-*Helicobacter pylori* effects of medicinal mushroom extracts, with special emphasis on the Lion's Mane mushroom, *Hericium erinaceus* (higher Basidiomycetes). **International journal of medicinal mushrooms**, 15(2), 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v15.i2.50>
- SHIKOV, A. N., POZHARITSKAYA, O. N., MAKAROV, V. G., KVETNAYA, A. S. (2008). Antibacterial activity of Chamomilla recutita oil extract against *Helicobacter pylori*. **Phytotherapy Research**, 22(2), 252-253, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2243>
- SIDAHMED, H. M. A., HASHIM, N. M., ABDULLA, M. A., ALI, H. M., MOHAN, S., ABDELWAHAB, S. I. VADIVELU, J. (2015). Antisecretory, gastroprotective, antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* activity of zerumbone from Zingiber Zerumbet (L.) Smith. **PLoS one**, 10(3), e0121060. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121060>
- SILVA, O., VIEGAS, S., DE MELLO-SAMPAYO, C., COSTA, M. J. P., SERRANO, R., CABRITA, J., GOMES, E. T. (2012). Anti-*Helicobacter pylori* activity of Terminalia macroptera root. **Fitoterapia**, 83(5), 872-876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.03.019>
- STAMATIS, G., KYRIAZOPOULOS, P., GOLEGOU, S., BASAYIANNIS, A., SKALTSAS, S., & SKAL TSA, H. (2003). In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, 88(2-3), 175-179. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00217-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00217-4)
- STEGE, P. W., DAVICINO, R. C., VEGA, A. E., CASALI, Y. A., CORREA, S., & MICALIZZI, B. (2006). Antimicrobial activity of aqueous extracts of *Larrea divaricata* Cav (jarilla) against *Helicobacter pylori*. **Phytomedicine**, 13(9-10), 724-727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.06.008>
- SUK, K. T., BAIK, S. K., KIM, H. S., PARK, S. M., PAENG, K. J., UH, Y. HAM, Y. L. (2011). Antibacterial effects of the urushiol component in the sap of the lacquer tree (*Rhus verniciflua* Stokes) on *Helicobacter pylori*. **Helicobacter**, 16(6), 434-443. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00864>
- TABAK, M., ARMON, R., & NEEMAN, I. (1999). Cinnamon extracts' inhibitory effect on *Helicobacter pylori*. **Journal of ethnopharmacology**, 67(3), 269-277. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00054-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00054-9)
- TAKASHIMA, J., CHIBA, N., YONEDA, K., & OHSAKI, A. (2002). Derrisin, a New Rotenoid from *Derris m alaccensis* Plain and Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Its Related Constituents. **Journal of natural products**, 65(4), 611-613. DOI: <https://doi.org/10.1021/np010126p>
- TAN, P. V., BODA, M., & ETOA, F. X. (2010). In vitro and in vivo anti-*Helicobacter/Campylobacter* activity of the aqueous extract of *Enantia chlorantha*. **Pharmaceutical biology**, 48(3), 349-356. DOI: <http://10.3109/13880200903150377>
- TEIXEIRA, T. F., DE SOUZA, I. K. F., & ROCHA, R. D. R. (2017). *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. **Percorso Acadêmico**, 6(12), 481-504. DOI: <http://dx.doi.org/10.5752/P.2236-0603.2016v6n12p481>
- USTÜN, O., OZÇELİK, B., AKYÖN, Y., ABBASOĞLU, U., & YESILADA, E. (2006). Flavonoids with anti-*Helicobacter pylori* activity from *Cistus laurifolius* leaves. **Journal of ethnopharmacology**, 108(3), 457-461. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.06.001>
- VIUDA-MARTOS, M., RUIZ-NAVAJAS, Y., FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J., & PÉREZ-ÁLVAREZ, J. A.. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. **Journal of food science**, v. 73, n. 9, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x>
- VORAVUTHIKUNCHAI, S. P., & MITCHELL, H.. Inhibitory and killing activities of medicinal plants against multiple antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. **Journal of health science**, v. 54, n. 1, p. 81-88, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1248/jhs.54.81>
- WANG, Y. C., & HUANG, T. L.. Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Plumbago zeylanica* L. **Pathogens and Disease**, v. 43, n. 3, p. 407-412, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.10.015>
- WANG, Y. C., & HUANG, T. L.. Screening of anti-*Helicobacter pylori* herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants. **Pathogens and Disease**, v. 43, n. 2, p. 295-300, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.09.008>
- WANG, Y. C., LI, W. Y., WU, D. C., WANG, J. J., WU, C. H., LIAO, J. J., & LIN, C. K.. In Vitro Activity of 2-methoxy-1, 4-naphthoquinone and Stigmasta-7, 22-diene-3 β -ol from *Impatiens balsamina* L. against Multiple Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecam/nep147>

WANG, YUAN-CHUEN.. Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 30, p. 10368, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10368>

WESELER, A., GEISS, H. K., SALLER, R., & REICHLING, J. (2005). A novel colorimetric broth microdilution method to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics and essential oils against *Helicobacter pylori*. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, 60(7), 498-502.

WHO.. Organização Mundial de Saúde. Traditional medicine: definitions. 2008.

YE, H., LIU, Y., LI, N., YU, J., CHENG, H., LI, J., & ZHANG, X. Z.. Anti-*Helicobacter pylori* activities of *Chenopodium ambrosioides* L. in vitro and in vivo. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 14, p. 4178, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4178>

YEE, Y. K., & KOO, M. W. L.. Anti-*Helicobacter pylori* activity of Chinese tea: in vitro study. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 14, n. 5, p. 635-638, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00747.x>

YEŞİLADA, E., GÜRBÜZ, I., & SHIBATA, H.. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 66, n. 3, p. 289-293, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00219-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00219-0)

YIN, S., FAN, C. Q., DONG, L., & YUE, J. M.. Psoracorylifols A-E, five novel compounds with activity against *Helicobacter pylori* from seeds of *Psoralea corylifolia*. **Tetrahedron**, v. 62,

n. 11, p. 2569-2575, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.041>

YU, X. D.; XIE, J. H.; WANG, Y. H.; LI, Y. C.; MO, Z. Z.; ZHENG, Y. F.; SU, J. Y.; LIANG, Y.E.; HUANG, P.. Selective antibacterial activity of patchouli alcohol against *Helicobacter pylori* based on inhibition of urease. **Phytotherapy research**, v. 29, n. 1, p. 67-72, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5227>

ZAIDI, S. F. H., YAMAMOTO, T., REFAAT, A., AHMED, K., SAKURAI, H., SAIKI, I., KONDO, T.; USMANGHANI, K.; KADOWAKI, M.; SUGIYAMA, T.. Modulation of Activation-Induced Cytidine Deaminase by Curcumin in *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Epithelial Cells. **Helicobacter**, v. 14, n. 6, p. 588-595, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2009.00724>

ZAIDI, S. F. H.; YAMADA, K.; KADOWAKI, M.; USMANGHANI, K.; SUGIYAMA, T.. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, n. 2, p. 286-291, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.11.001>

ZHANG, B. B., DAI, Y., LIAO, Z. X., & DING, L. S.. Three new antibacterial active diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. **Fitoterapia**, v. 81, n. 7, p. 948-952, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.06.015>

ZHANG, X. Q.; GU, H. M.; LI, X. Z.; XU, Z. N.; CHEN, Y. S.; & LI, Y.. Anti-*Helicobacter pylori* compounds from the ethanol extracts of *Geranium wilfordii*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 147, n. 1, p. 204-207, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.032>

A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detém os direitos materiais desta publicação. Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas sob coordenação da **Sustenere Publishing**, da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.