

Volume 11 - Número 2  
Abril - Junho 2017

REVISTA  
**FITOS**<sup>®</sup>

e-ISSN 2446-4775

Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Fitoterápicos

Aspectos botânicos e clínicos das intoxicações por plantas das Famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae no Estado de Pernambuco

Avaliação do potencial antioxidante e *anti-Helicobacter pylori in vitro* de extratos de plantas medicinais utilizadas popularmente na região amazônica

Avaliação psicofarmacológica do óleo essencial de *Piper amplum*

Controle alternativo de *Colletotrichum musae* com extrato de mil folhas

Genotoxicidade de *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências

*Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni

Potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga: uma revisão

Revisão da planta *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: Pluralidade em propriedades medicinais

*Morinda citrifolia*





e-ISSN: 2446-4775

**Presidente da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ):** Nísia Trindade Lima

**Diretor do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos):** Jorge Souza Mendonça

**Coordenador do Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde (NGBS):** Glauco de Kruse Villas-Bôas

**Editores Científicos  
Coordenadores:** Glauco de Kruse Villas-Bôas, FIOCRUZ  
Marcelo Neto Galvão, FIOCRUZ  
José Luiz Mazzei da Costa, FIOCRUZ

**Editores de Área de  
Conhecimento:** Elaine Christine Albuquerque, UFBA  
Emiliano de Oliveira Barreto, UFAL  
Fátima Checheto, UNESP  
Israel Felzenszwalb, UERJ  
João Paulo Viana Leite, UFV  
Marcos Sorrentino, USP  
Paulo Rogério Lopes, UFSCar, ESALQ-USP

**Editores Adjuntos:** Érica Speaglich, USP  
Ivanildes Vasconcelos Rodrigues, UFJF  
Vanilde Citadini Zanette, UNESC

**Editor Executivo:** Rosane de Albuquerque dos Santos Abreu, FIOCRUZ

**Corpo Editorial:** Benjamin Gilbert, FIOCRUZ  
Cecília Veronica Nunez, INPA  
Claudia do Ó Pessoa, UFCE  
Edeltrudes de Oliveira Lima, UFPB  
Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha, UFPB  
Jislaine de Fátima Guilhermino, FIOCRUZ  
João Marcos Hausmann Tavares, UFRJ  
José Maria Guzman Ferraz, UFSCar, Unicamp  
Lucio Ferreira Alves, FIOCRUZ  
Mahabir Gupta, Universidad do Panamá  
Maria Aparecida Medeiros Maciel, UFRN  
Maria Augusta Arruda, FIOCRUZ  
Maria Cristina Marcucci Ribeiro, UNIBAN  
Sônia Soares Costa, UFRJ

# REVISTA FITOS

**Ministério da Saúde**

**Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ**

**Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos**

**Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde - NGBS**

## **Correspondência / Mail**

Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde – NGBS

Complexo Tecnológico de Medicamentos – CTM Farmanguinhos, FIOCRUZ

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá - Rio de Janeiro

RJ - CEP 22775-903

revistafitos@far.fiocruz.br

Tel.: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

## **Informações sobre assinaturas / Subscriptions information**

Tel: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

## **Acesso on-line / On line Access**

Artigos disponíveis em formatos PDF, HTML e EPUB no endereço eletrônico:

[www.revistafitos.far.fiocruz.br](http://www.revistafitos.far.fiocruz.br)

## **Classificação CAPES-Qualis**

Qualis B5 (Medicina e Ciências Biológicas II, Biodiversidade, Saúde Coletiva)

Qualis B4 (Engenharia e Biodiversidade)

Qualis C (Ciências Biológicas I e II, Farmácia, Biotecnologia, Química)

## **Escritório Editorial**

Assistente Editorial – Yolanda de Castro Arruda

Revisora – Tatiana Vasconcelos Chaves Pontes

## **Apoio NGBS**

Revisão Final e Controle de Qualidade – Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira, Assessoria de Gestão

Divulgação e Comunicação – Denise Monteiro da Silva, Seção de Informação e Comunicação

Administrador SEER e Design – Eugênio Fernandes Telles, Seção de Informação e Comunicação

## **Associada à ABEC**

**Associação Brasileira  
de Editores Científicos**



Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

Revista Fitos: pesquisa, desenvolvimento e inovação em fitoterápicos. /  
Fundação Oswaldo Cruz; Instituto de Tecnologia em Fármacos;  
Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde. – v.1, n.1, (Jun. 2005),  
- . Rio de Janeiro: NGBS, 2005 – v.: il.

Anual: 2007 e 2011  
Interrompida: 2008, 2014  
Quadrimestral: 2010  
Trimestral: 2012, 2015, 2016  
Semestral: 2005, 2006, 2009, 2013  
ISSN 1808-9569

1. Fitoterápicos. 2. Fitofármacos. 3. Medicamentos de origem vegetal.  
4. Biodiversidade. 5. Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) I.  
Fundação Oswaldo Cruz. II. Instituto de Tecnologia em Fármacos.  
Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde.

CDD 615.32

## Revista Fitos

e-ISSN 2446-4775

Volume 11, número 2

Abr-Jun, 2017

## APRESENTAÇÃO

Rosane Abreu

124-125

## ARTIGO DE PESQUISA

### **Aspectos botânicos e clínicos das intoxicações por plantas das Famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae no Estado de Pernambuco**

126-139

Botanical and clinical aspects of intoxications caused by plants of the Araceae, Euphorbiaceae and Solanaceae family in the state of Pernambuco

*Farmacologia*

Solma Baltar, Erivelton Franco, Lucineide Amorim, Helaine Pedrosa, Thiane Paixão, Rita Pereira, Maria Maia.

### **Avaliação do potencial antioxidante e anti-*Helicobacter pylori* in vitro de extratos de plantas medicinais utilizadas popularmente na região amazônica**

140-152

Evaluation of antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* in vitro potential of medicinal plant extracts popularly used in Amazon

*Farmacologia*

Juliana Nascimento, Walberson Reatgui, Luciana Araújo, Maria Elizelma Ribeiro, Daniela Maia, Leandro Giacomini, Rodrigo Kitagawa, Leopoldo Baratto.

### **Avaliação psicofarmacológica do óleo essencial de *Piper amplum***

153-166

Psychopharmacology analysis of essential oil *Piper amplum*

*Farmacologia*

Priscila Zimath, Thaís Cecília Ribeiro, Ana Paula Dalmagro, Maria Eduarda dos Santos, Adriana Gasparetto, Alexandre Cruz, Ângela Malheiros, Márcia Maria de Souza.

## COMUNICAÇÃO BREVE

### **Controle alternativo de *Colletotrichum musae* com extrato de mil folhas**

167-172

Alternative control of *Colletotrichum musae* with extract of yarrow

*Agroecologia*

Yasmim Figueiredo, Luciana Altoé, Lucas Gonçalves, Gabriel Rodriguez, Marcelo Silva.

## REVISÃO

### **Genotoxicidade de *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências**

173-188

Genotoxicity of *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): new perspectives and trends

*Farmacologia*

Marcelo Boriollo, Thaísila Silva, Jeferson Silva, Manoel Netto, José Höfling, Jorge Chavasco.

**Morinda citrifolia: fatos e riscos sobre o uso do noni** 189-215

*Morinda citrifolia*: Facts and Risks About the use of noni

*Farmacologia*

Andréia Barbosa, Isabelly Costa, Silvana Zucolotto, Raquel Giordani.

**Potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga: uma revisão** 216-230

Antimicrobial potential of extracts and molecules isolated from Caatinga plants: a review

*Farmacologia*

Maria Mesquita, Tatiana Pinto, Raulzito Moreira.

**Revisão da planta *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: Pluralidade em propriedades medicinais** 231-238

Plants review *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: Plurality in medicinal properties

*Agroecologia*

Regiane Duarte, Laís Andrade, Tércia Oliveira.

## **INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

**Normas para submissão e apresentação do manuscrito** 239-249

## APRESENTAÇÃO

A Revista Fitos Eletrônica, no Número 2 do Volume 11, publica três artigos de pesquisa em Farmacologia, uma comunicação breve da área de Agroecologia e quatro revisões relacionadas às propriedades terapêuticas de algumas plantas medicinais.

O primeiro artigo publicado é o estudo investigativo sobre aspectos botânicos e clínicos das intoxicações humanas provocadas por espécies das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae no Estado de Pernambuco. Tal estudo revelou que, em consequência da ingestão de partes dessas plantas por seres humanos, os sintomas apresentados foram: edema (língua, lábio), náusea, diarreia, rubor facial, midríase, alucinações e dores abdominais. A gravidade das intoxicações foi classificada como aguda moderada em 79,69% dos pacientes.

O artigo intitulado *Avaliação do potencial antioxidante e anti-Helicobacter pylori in vitro de extratos de plantas medicinais utilizadas popularmente na região amazônica* evidenciou o potencial antioxidante, antibacteriano e antiurease de espécies vegetais utilizadas na região oeste do Pará.

Quanto ao artigo *Avaliação psicofarmacológica do óleo essencial de Piper amplum*, o experimento em camundongos fêmeas Swiss revelou a ação desta planta sobre o sistema nervoso central (SNC) dos animais. Os resultados demonstraram que o tratamento não afetou a deambulação e a atividade exploratória dos animais, assim como não afetou o sistema motor. Não foram detectados efeitos anticonvulsivante, hipnótico e ansiolítico. Verificou-se, entretanto, atividade antidepressiva nas doses testadas. Diante dos efeitos sobre o SNC, pode-se considerar o mesmo como alvo potencial para maiores estudos relacionados à atividade antidepressiva.

Na comunicação breve da área de Agroecologia intitulada *Controle alternativo de Colletotrichum musae com extrato de mil folhas (Achillea millefolium L.)* investigou-se o uso destes extratos para auxiliar no controle de doenças de pós-colheita da banana (*Musa* sp.). Concluiu-se que o extrato de diversas partes da planta de mil folhas realiza a inibição do crescimento do fungo de pós-colheita *Colletotrichum musae* e dos extratos utilizados, indicando que aquele que o extrato proveniente da fração 1 de flor de mil folhas coletado no mês de novembro teve maior potencial de inibição.

As revisões apresentadas neste número podem auxiliar novos estudos para avançar na compreensão do potencial terapêutico de cada uma das plantas aqui destacadas. Na revisão *Morinda citrifolia: fatos e riscos sobre o uso do noni*, os autores alertam sobre os possíveis riscos desta planta, que tem uso exacerbado pela população, especialmente do nordeste do Brasil, à saúde, o que leva à ANVISA a não permitir o seu uso.

Outro estudo apresenta o potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isoladas de plantas da Caatinga, evidenciando a potencial aplicação destes no desenvolvimento de drogas. O estudo, no entanto, evidenciou que ainda são poucos os relatos sobre o isolamento de princípios ativos, ficando clara a necessidade de mais estudos sobre o assunto.

A *Revisão da planta Costus Spiralis (Jacq.) Roscoe: pluralidade em propriedades medicinais*, sugere a possibilidade de utilização desta planta para o tratamento da síndrome metabólica e suas comorbidades, mas aponta para a necessidade de estudos mais aprofundados.

O óleo natural de girassol apresenta ação preventiva da diurese, diarreia e doenças inflamatórias, além dos efeitos de alívio dos sintomas asmáticos, proteção gástrica, cicatrização, ação anti-inflamatória e antimicrobiana. A revisão intitulada *Genotoxicidade de Helianthus annuus Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências* sugere a implantação de limites ao consumo, apresentando os potenciais riscos à saúde ou medidas estratégicas quimiopreventivas.

Esse número caracterizou-se pela concentração de estudos na área de Farmacologia, evidenciando o papel desta área na inovação em medicamentos da biodiversidade, acompanhado da Agroecologia, cujos estudos são fundamentais para o manejo das plantas de uso medicinal. Espera-se que o conteúdo deste número traga importantes contribuições aos leitores da Revista Fitos Eletrônica.

Rosane Abreu  
Editora Executiva



# Aspectos botânicos e clínicos das intoxicações por plantas das Famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae no Estado de Pernambuco

Bothanical and clinical aspectos of intoxications caused by plants of the Araceae, Euphorbiaceae and Solanaceae family in the state of Pernambuco

DOI 10.5935/2446-4775.20170022

**Baltar, Solma L. S. M. A.<sup>1\*</sup>; Franco, Erivelton S.<sup>1</sup>; Amorim, Lucineide P.<sup>2</sup>; Pedrosa, Helaine C. S.<sup>1</sup>; Paixão, Thiane N.<sup>1</sup>; Pereira, Rita C. A.<sup>3</sup>; Maia, Maria B. S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Farmacologia de Produtos Bioativos do Centro de Ciências Biológicas, Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Assistência Toxicológica de Pernambuco (CEATOX-PE), prédio da antiga sede da Secretaria Estadual de Saúde (SES), na Praça Oswaldo Cruz, s/n, Boa Vista, Recife, CEP: 50050-911, PE, Brasil.

<sup>3</sup>Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA), Av. General San Martin, 1371, Bongi, CEP: 50761-000, Recife, PE, Brasil.

\*Correspondência: [slbaltar@hotmail.com](mailto:slbaltar@hotmail.com)

## Resumo

Trata-se de um estudo investigativo sobre os aspectos botânicos e clínicos das intoxicações humanas provocadas por espécies das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae. É um estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital da Restauração. Os dados referentes ao período de 1992 a 2009 foram coletados no Centro de Assistência Toxicológica de Pernambuco (CEATOX). Dos 214 prontuários analisados, 140 tiveram diagnóstico de intoxicação por espécies das famílias Araceae (55%; n=77); Euphorbiaceae (36,43%; n=51) e Solanaceae (8,57%; n=12). A maioria das Araceae foi representada por *Dieffenbachia amoena* Bull (50%); Euphorbiaceae por *Manihot esculenta* Crantz (11,42%) e Solanaceae por *Brugmansia suaveolens* (Willd.) Bercht. & J. Presl. (5,71%), utilizadas como ornamental, alimentícia, medicinal, em brincadeiras infantis e suicídio. Em consequência da ingestão de partes dessas plantas os sintomas apresentados foram: edema (língua, lábio), náusea, diarreia, rubor facial, midríase, alucinações e dores abdominais. O tratamento constou de observação clínica (45,31%) e tratamento sintomático (40,18%). A gravidade das intoxicações foi classificada como aguda moderada em 79,69% dos pacientes.

**Palavras-chave:** Plantas tóxicas. Araceae. Euphorbiaceae. Solanaceae.

## Abstract

This is an investigative study about the clinical and botanical aspects of human poisoning caused by plants of the species Araceae, Euphorbiaceae and Solanaceae. It is a cross-sectional descriptive study with a quantitative approach, approved by the Restoration Hospital Ethics Committee. Data was collected at the Toxicological Assistance Centre of Pernambuco (CEATOX) comprising the period of 1992 to 2009. 214 records were analyzed, 140 had an intoxication diagnostic from the families: Araceae (55%, n = 77); Euphorbiaceae (36,43%; n = 51) and solanaceae (8,57%; n = 12). Aracea was majorly represented by *Dieffenbachia Amoena* Bull (50%); *Euphorbiaceae* by *Manihot esculenta* Crantz (11,42%) and Solanaceae by *Brugmansia suaveolens* (Willd.) Bercht. & J. Presl. (5, 71%) that were used as ornamental plants, food, medicine, in children's play and suicide attempts. As a result of ingestion of parts of the plant the symptoms were edema (tongue, lips), nausea, diarrhea, facial flushing, mydriasis, hallucinations and abdominal pain. Treatment consisted of clinical observation (45,31%) and symptomatic treatment (40,18%). The severity of the intoxications was classified as 'moderate acute' in 79,69% of patients.

**Keywords:** Toxic Plants. Araceae. Euphorbiaceae. Solanaceae.

---

## Introdução

As plantas são organismos complexos que produzem substâncias químicas, oriundas do seu metabolismo primário e secundário, tais como alcaloides, oxalato de cálcio, glicosídeos cianogênicos, enzimas, entre outros, que podem ser tóxicos aos seres humanos. Estas substâncias podem ser encontradas em tecidos vegetais de aproximadamente 211 famílias botânicas e, entre estas, destacam-se as famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae utilizadas, comumente, como plantas ornamentais (Oliveira, Godoy e Costa, 2003; Matos et al., 2011).

A família Araceae é composta por *Caladium bicolor* Schott; *Zantedeschia aethiopica* L. Spreng; *Colocasia antiquorum* L.; *Xanthosoma violaceum* Shott; *Dieffenbachia amoena* Bull, sendo esta última, causadora de maior incidência de acidentes tóxicos em humanos (Bown, 1988). A família Euphorbiaceae, *Euphorbia pulcherrima* Willd e *Euphorbia tirucalli* L., são frequentemente encontradas no uso ornamental. Entre as Solanaceae, a espécie *Brugmansia suaveolens* (Willd.) Bercht. é a que mais se destaca. Os acidentes acometidos por estas plantas ocorrem possivelmente pelo contato invasão dérmica ou ingestão de uma ou mais parte da planta e conseqüentemente, inoculação do composto bioquímico tóxico (Santucci, Picardo e Cristando, 1985; Benezra et al., 1985).

A exposição aos compostos bioativos destas plantas, podem provocar edemas e lesões cutâneas, principalmente devido ao contato dérmico com ráfides de cristais de oxalato de cálcio em forma de agulhas, que se localizam em células especiais denominadas de idioblastos, em todas as partes das plantas (Lainetti, Vieira e Pereira, 1999). Os alcaloides são outros componentes encontrados, que dependendo da dose ingerida podem ocasionar efeitos farmacológicos ou toxicológicos: sonolência, excitação, alucinações, depressão do sistema nervoso central, midríase, etc (Weiner, 1991; Brown, 1991; Souza et al., 2004).

Outros fatores, comumente, associados às intoxicações exógenas por plantas, são: o hábito da população de cultivar plantas ornamentais no interior de residências, escolas e locais públicos; erro na identificação da planta; uso de espécies vegetais, com finalidade terapêutica sem conhecimento prévio de suas propriedades, e substituição de determinadas espécies alimentícias por outras semelhantes, impróprias para consumo. Sendo o público infantil o mais exposto ao risco de intoxicação em decorrência do uso negligente de plantas e suas brincadeiras (Pinillos, Gómez e Elizalde, 2003; Sinitox, 2013).

Neste sentido, é importante informar que no Brasil ainda não há leis que regulamentem o tratamento de indivíduos vítimas de intoxicação por plantas. A Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT), criada em 2005 através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 19, coordenada pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), tenta suprir esta lacuna reunindo dados epidemiológicos registrados nos demais centros do país, e disponibiliza para população, informações e orientações sobre o diagnóstico, prognóstico, tratamento, prevenção, toxicidade das substâncias químicas e biológicas e os riscos que elas ocasionam à saúde humana (Brasil, 2011). No entanto, evidencia-se o acesso restrito destes dados junto a população, ocasionando déficit de conhecimento e manutenção dos fatores de risco.

Frente à problemática sobre intoxicação com plantas, observa-se a necessidade e urgência de estudos fitoquímicos que possam esclarecer sobre os diferentes aspectos das intoxicações e a identificação de substâncias químicas de ação tóxica (Souza et al., 2010).

Assim, o presente estudo objetivou investigar as intoxicações humanas ocasionadas por espécies das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae através da identificação dos metabólitos presentes nas espécies e seus mecanismos de ação, em decorrência do efeito tóxico dos compostos bioativos presentes nas diferentes espécies.

## **Material e Métodos**

### **Local e período do estudo**

A pesquisa foi realizada no Centro de Assistência Toxicológica de Pernambuco (CEATOX-PE), situado no Hospital da Restauração da cidade de Recife, Pernambuco, no período de 1992 a 2009.

### **Método de investigação e variáveis investigadas**

O desenvolvimento desta pesquisa procedeu-se inicialmente com a identificação das vítimas de intoxicação, levantamento das variáveis epidemiológicas e catalogação dos agentes tóxicos vegetais. Os dados epidemiológicos foram obtidos por meio de consulta às Fichas de Notificação e Atendimento (FNA) provenientes dos pacientes diagnosticados com intoxicação por espécies vegetais. O trabalho foi realizado através de um estudo transversal, quantitativo e descritivo.

Foram investigadas as seguintes variáveis: sexo e faixa etária da pessoa acometida; família, gênero, espécie, parte da planta utilizada, finalidade de uso, composto bioativo prevalente.

## Evolução epidemiológica

Para auxiliar no conhecimento das famílias botânicas e espécies vegetais relatadas, procedeu-se a busca de artigos nas bases de dados eletrônicas Medline, SciELO, LILACS e consultas a literaturas especializadas sobre plantas medicinais tóxicas, entre outros como: Bortoletto, 1993; Oga, 2003; Simões, Gosmann e Schenkel, 2004.

## Investigação botânica

Para identificar os metabólitos presentes nas espécies botânicas e seus mecanismos de ação, foram consultados bancos de dados como PubMed, PubChem, Preotein Data Bank (PDB) e PDBsum. Para a descrição dos métodos utilizados no diagnóstico e tratamento emergencial das intoxicações, foram consultados Protocolos de Urgência e Emergência e bibliografias relacionadas ao tema (Barroso, 1991; Cordeiro, 1992; Tokarnia, Doberreiner e Peixoto, 2000; Carneiro, Cordeiro e França 2002; Barg, 2004).

## Análise e tratamento dos dados

As intoxicações causadas pelas espécies das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae, foram quantificadas. Os dados obtidos foram tratados por estatística descritiva do programa GraphPad Prisma - versão 5 (San Diego, Califórnia - USA).

## Aspectos bioéticos

O Projeto de Pesquisa foi registrado no Comitê de Ética do Hospital da Restauração (HR) e foi aprovado pelo CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética sob o registro de N° 00010102000 - 10.

## Resultados e Discussão

Durante o período de 1992 a 2009 foram identificadas 10 famílias botânicas (Apocynaceae, Araceae, Euphorbiaceae, Solanaceae, Caesalpiniaceae, Cucurbitaceae, Poaceae, Leguminosae, Oxalidaceae, Moraceae) responsáveis pelo registro de 214 casos de intoxicações humanas. Deste total, constatou-se 140 casos provenientes de espécies das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae, responsáveis pelo maior número de intoxicação (**TABELA 1**).

**TABELA 1.** Principais espécies responsáveis pelas intoxicações ocorridas em seres humanos, no período de 1992 a 2009.

ESPÉCIE/ORIGEM	NOME POPULAR	PARTE TÓXICA UTILIZADA	FINALIDADE DO USO
ARACEAE <i>Dieffenbachia amoena</i> Bull (E)	comigo-ninguém-pode	folha, caule	Ornamental, brincadeira infantil, medicinal.
<i>Colocasia antiquorum</i> Schott (E)	taioba brava	planta inteira	Ornamental, brincadeira infantil
<i>Aglaonema commutatum</i> Schott(E)	café-de-salão	Semente	Ornamental, brincadeira infantil
<i>Anthurium andraeanum</i> L.(N)	antúrio	planta inteira	Ornamental, brincadeira infantil
<i>Zantedeschia aethiopica</i> L. Spreng(E)	copo-de-leite	planta inteira	Ornamental, brincadeira infantil

<i>Caladium bicolor</i> Schott (E)	tinhorão	planta inteira	Ornamental, brincadeira infantil
EUPHORBIACEAE <i>Jatropha curcas</i> L.(E)	pinhão-de-purga	folha, fruto	Ornamental, medicinal, brincadeira infantil
<i>Jatropha gossypifolia</i> L.(E)	pinhão roxo	folha, fruto	Ornamental, medicinal, brincadeira infantil
<i>Euphorbia tirucalli</i> L.(E)	avelós	Folha	Ornamental, medicinal
<i>Euphorbia millii</i> L.(E)	coroa-de-cristo	planta inteira	Ornamental
<i>Ricinus communis</i> L.(E)	mamona	frutos, somente	Ornamental, brincadeira infantil
<i>Manihot esculenta</i> Crantz(N)	mandioca brava	raiz, folha	Alimentícia
SOLANACEAE <i>Nicotiana glauca</i> Graham (N)	fumo bravo	Folha	Medicinal
<i>Brugmansia suaveolens</i> (Willd.) Bercht. e J. Presl (E)	saia branca	Flores	Ornamental, medicinal

N= nativa E= exótica Fonte: Ceatox – 1992 a 2009

No presente estudo, verificou-se que 87,85% dos acidentes, em sua maioria, foram causados por plantas exóticas e que a maior incidência de intoxicação foi causada por espécies da família Araceae (50%), seguida por Euphorbiaceae (36,43%) e Solanaceae (8,57%).

Araceae é uma família de plantas monocotiledôneas, constituída por 106 gêneros e aproximadamente 3000 espécies. São plantas de caule herbáceo e cilíndrico, folhas verdes com manchas irregulares em tons creme, que podem atingir cinco centímetros de diâmetro (Govartz e Frodim, 2002).

Euphorbiaceae é uma família de plantas dicotiledôneas, composta por cerca de 8.000 espécies, e estão distribuídas em 317 gêneros. São consideradas plantas de importância econômica, incluindo as plantas latescentes que apresentam flores diclinas e fruto geralmente capsular (Coelho, Waechter e Mayo, 2009). Está representada por plantas herbáceas, arbustivas e arbóreas (Joly, 2002), a maioria de suas espécies são venenosas e apresentam efeitos alucinógenos.

Solanaceae é uma família angiosperma eudicotiledônea com 150 gêneros e aproximadamente 3.000 espécies de distribuição cosmopolita, nas formas de arbustos, subarbustos, erva, árvore ou trepadeira, podendo ainda, ser aquática, epífita, hemiepífita, rubículo ou terrícola (Souza e Lorenzi, 2005).

Como local de ocorrência dos casos, foi registrado maior incidência de acidentes por plantas exóticas, nos grandes centros urbanos, onde é comum observar uma crescente substituição da flora nativa pela exótica. Na visão de Heiden et al. (2006), no Brasil, a maior utilização de plantas ornamentais exóticas, está ligada a questões históricas do povo brasileiro que durante seu processo de colonização, tinha o hábito de cultivar as plantas que transportavam de seus locais de origem.

Os agentes causadores das intoxicações foram distribuídos por espécies das famílias estudadas (**TABELA 2**).

**TABELA 2:** Percentual dos compostos bioativos predominantes por família botânica.

FAMÍLIA / ESPÉCIE	CASOS		COMPOSTOS PREDOMINANTES	REFERÊNCIA
	N	%		
ARACEAE (50%; n= 77) <i>Dieffenbachia amoena</i> Bull (comigo-ninguém-pode)	70	50	Oxalato de calico	Oliveira, 2002; Rauber, 1985
<i>Colocasia antiquorum</i> Schott ( <i>taioaba brava</i> )	01	0,71	Oxalato de calico	Barg, 2004;
<i>Aglaonema commutatum</i> Schott (café-de-salão)	01	0,71	Oxalato de cálcio, saponinas	Sanchez- Morilla,2005
<i>Anthurium andraeanum</i> L. (antúrio)	01	0,71	Oxalato de cálcio, saponinas	Barg, 2004
<i>Zantedeschia aethiopica</i> L. Spreng. (copo-de-leite)	03	2,16	Oxalato de cálcio, saponinas	Mors, Rizzini e Pereira, 2000
<i>Caladium bicolor</i> Schott (tinhorão)	01	0,71	Oxalato de cálcio, saponinas	Oliveira, 2002;
SOLANACEAE (8,57%; n=12) <i>Nicotiana glauca</i> Graham	04	2,86	Anabasina (neonicotina)	Matos et al, 2011
<i>Brugmansia suaveolens</i> (Willd.) Bercht. & J. Presl.	08	5,71	Atropina, hioscina, escopolamina	Hostettmann, Queiroz e Vieira, 2003.
EUPHORBIACEAE (36,43%; n=51) <i>Jatropha curcas</i> L. (pinhão-paraguaio)	20	14,28	Jatrofona e derivados do 16-hidroxi-forbol.	Oliveira e Araujo, 2007
<i>Jatropha gossypifolia</i> L. (pinhão-roxo)	09	6,43	Ácidos orgânicos, alcaloides, terpenóides, esteroides, flavonoides, ligninas e taninos	Mariz, 2007
<i>Euphorbia tirucalli</i> L. (avelós)	03	2,16	Esteres (forbol, ingenol), compostos fenólicos	Tokarnia, Doberreiner e Peixoto, 2000
<i>Euphorbia millii</i> L. (coroa-de-cristo)	01	0,71	Enzimas (forbaínas), terpenos, alcaloides e ésteres de forbol	Oliveira, Godoy e Costa, 2003
<i>Ricinus communis</i> L. (mamona)	02	1,42	Alcaloides (Ricina, ricinina, lectina)	Fonseca e Soto-Blanco, 2014
<i>Manihot esculenta</i> Crantz	16	11.42	Glicosídeos cianogênicos (ácido cianídrico, linamarina,	

(mandioca)	140	100		Tokarnia, Doberreiner e Peixoto, 2000; Silva et al., 2004.
------------	-----	-----	--	--

FONTE: Ceatox-PE (1992 a 2009)

A ação tóxica das Araceae ocorre por diversas substâncias que causam efeitos deletéricos nos tecidos orgânicos acometidos, tais como cristais de oxalato de cálcio em formato de ráfides, que ao penetrar na pele e mucosa induz a liberação de histaminas e saponinas (Barg, 2004; Sanchez-Morillas, 2005). Em espécies do gênero *Dieffenbachia* e entre estes incluem: alcaloides, ácidos graxos, esteroides, terpenos, polissacarídeos cianogênicos e saponinas (Ross et al., 1993; Sanchez-Morillas, 2005; Hershko e Eingber, 2005). Porém, há autores (Santos e Filgueiras, 1994; Jovanovic et al., 2004) que acreditam que a toxicidade destas plantas esteja associada a enzimas proteolíticas.

Espécies da família Araceae, são as principais responsáveis pelas intoxicações em todo o mundo, tendo *Dieffenbachia amoena* (comigo-ninguém-pode) e *Caladium bicolor* (tinhorão) como as duas espécies mais tóxicas desta família.

A espécie *Dieffenbachia amoena*, por ser uma planta de uso ornamental facilmente cultivada, é comum ser encontrada em jardins e em ambientes internos de residências devido à adaptabilidade a local com baixa luminosidade, sendo, portanto, cultivada em residências e local público. Acidentes com essa espécie ocorrem, em sua maioria com crianças, por possuírem em seu aspecto estrutural, folhas coloridas e vistosas, que motivaram as mesmas a utilizar partes desta (Simões, Gosmann e Schenkel, 2004).

As intoxicações ocasionadas por brincadeiras infantis (acidente individual) 56,25% (n=74) foram em consequência de uso terapêutico 9,37% (n= 12); da ingestão de alimento 11,72 (n=15); por tentativa de suicídio 6,25 (n=8) e de aborto 14,06% (n=18) e 9,28% (n=13) não foram informados. A via de exposição prevalente foi a oral 73,44% (n= 94) e a cutânea 14,06% (n=18), enquanto 20,00% (n= 28) não foram registrados na ficha de notificação dos pacientes.

Dentre as manifestações sistêmicas, as mais frequentes após o contato ou a ingestão do agente tóxico vegetal da família Araceae foram: edema de lábio e língua (28,58%), náusea (19,48) e diarreia (10,39%), enquanto que nas Euphorbiaceae foram dor abdominal (23,52%), vômito (19,6%) e diarreia (15,68%). A conduta médica prevalente foi na observação clínica 45,31% (n= 58) e o tratamento administrado foi o sintomático 24,22 (n=31). Nas Solanaceae os sintomas apresentados foram vômito (1,43%), sialorreia (1,43%) e alucinações (5,71%).

Entre as Euphorbiaceae, os gêneros *Jatropha*, *Euphorbia*, *Ricinus* são utilizadas como plantas ornamentais, sendo o primeiro gênero o maior causador de intoxicação humana, mas também utilizadas com finalidade terapêutica e como cerca viva (Arruda et al., 2004). O gênero *Manihot*, representado por *Manihot esculenta* Crantz é uma planta comum em países tropicais e semitropicais que serve de alimento para a população (Viola, Arieli e Zohar, 1998).

Em relação às intoxicações humanas causadas por espécies de *Jatropha* os relatos referem-se à intoxicação aguda por ingestão, contato com as sementes ou com o látex, que é cáustico e tem ação irritante sobre a pele e mucosas; estes efeitos estão relacionados à presença de curcina e esterres de forbol (Maciel e Machado, 2007; Martinez-Herrera et al., 2006).

Já *Manihot esculenta* Crantz tem como o principal responsável pela toxicidade das mandiocas o ácido cianídrico. Embora possam existir outros produtos tóxicos como glicosídeos cianogênicos cuja ação tóxica inicia-se com o processo digestivo em sua primeira fase (hidrólise ácida) seguida de hidrólise enzimática, pela microflora intestinal.

Os glicosídeos cianogênicos distribuem-se por toda a planta, porém a sua concentração é variável entre as variedades mansa (baixos teores), venenosa ou brava (teores elevados). Na planta, estes teores são variáveis, em função do tipo de cultivar, parte da planta, do ambiente, idade da planta e práticas culturais.

Borges, Fukuda e Rossetti (2002) investigaram 26 variedades de mandioca quanto ao teor de cianeto total, com o objetivo de identificar novas variedades para consumo humano e concluíram que 81% das variedades avaliadas continham teores de cianeto dentro dos limites aceitáveis (inferior a 100 mg/kg de polpa crua) para consumo na forma de raízes frescas.

Neste sentido, Cereda (2003) explicou que casos de envenenamento por cianeto são restritos às regiões onde existe deficiência nutritiva e a mandioca é utilizada como elemento básico da dieta alimentar da população. Afirmou ainda, que é preciso conhecer o mecanismo de liberação do cianeto para compreender as intoxicações agudas e doenças ligadas ao consumo contínuo da mandioca e seus subprodutos.

Na **TABELA 3** é apresentada a distribuição dos sintomas clínicos dos pacientes notificados pelo CEATOX e que utilizaram e/ou consumiram espécies tóxicas da família Araceae. Constatou-se que as espécies *Caladium bicolor* Schott, *Anthurium andraeanum* L., *Aglaonema commutatum* Schott e *Colocasia antiquorum* Schott revelaram sintomas clínicos de cefaleia, edema (lábio e língua), náusea e sialorreia em 100% dos pacientes; que *Zantedeschia aethiopica* L. Spreng causou sintomas de sialorreia (50%) e edema de lábio e língua (50%) e que *Dieffenbachia amoena* Bull foi a espécie que causou maior diversidade de sintomas clínicos (sialorreia, náusea, vômito, mal estar, diarreia, edema de lábio e língua, cefaleia) nos pacientes intoxicados.

**TABELA 3** Distribuição dos sintomas clínicos apresentados pelos pacientes que utilizaram espécies tóxicas das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae.

FAMÍLIA / ESPÉCIE	SINTOMAS CLÍNICOS APRESENTADOS
ARACEAE <i>Dieffenbachia amoena</i> Bull	Cefaleia; Sialorreia; Náusea; Edema (lábio e língua)
<i>Colocasia antiquorum</i> Schott	Sialorreia
<i>Aglaonema commutatum</i> Schott	Nausea
<i>Anthurium andraeanum</i> L.	Edema (lábio e língua)
<i>Zantedeschia aethiopica</i> L. Spreng.	Sialorréia; edema (lábio e língua)
<i>Caladium bicolor</i> Schott	Cefaleia tontura; cefaleia, mal-estar
SOLANACEAE <i>Nicotiana glauca</i> Graham	
<i>Brugmansia suaveolens</i> (Willd.) Bercht. & J. Presl.	Cefaleia; tontura; mal-estar; convulsões.



EUPHORBIACEAE <i>Jatropha curcas</i> L.	Náusea; vômito; mal-estar; diarreia; dor abdominal; dispneia; edema (lábio e língua)
<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	Sialorreia; náusea; ma-estar; diarreia; dor abdominal; midríase
<i>Euphorbia tirucalli</i> L.	Vômitos; náusea
<i>Euphorbia millii</i> L.	Edema (lábio e língua);
<i>Ricinus communis</i> L.	Vômito; dor abdominal
<i>Manihot esculenta</i> Crantz	Sialorreia; vômito; mal-estar; náusea; diarreia; dor abdominal

FONTE: CEATOX-PE (1992 a 2009)

Observou-se que na família Euphorbiaceae, a espécie de *Euphorbia millii* L. foi responsável por 100% dos edemas de lábios e língua; *Ricinus communis* causou vômito e dores abdominais; *Euphorbia tirucalli*, vômito e náusea; *Jatropha curcas* causou náusea, vômito, mal estar, diarreia, dor abdominal, edema de lábio e língua, bem como, dispneia, e *Jatropha gossypifolia* causou sialorreia, náusea, mal estar, diarreia, dor abdominal e midríase, enquanto que *Manihot esculenta* foi responsável por sialorreia, vômito, mal estar, náusea, diarreia e dores abdominais.

O suco de *Manihot esculenta* por ter propriedade cáustica pode causar irritações da epiderme e sufocar quando há deglutição (Albuquerque, 1980). Também leva a irritação da mucosa bucal, com edemas de lábios, língua e gengiva, além de sialorreia intensa (Lima, Santos e Jardim, 1995). A ingestão ou o contato com esta planta também provoca disfagia, cólicas abdominais, náusea, vômitos, fotofobia, lacrimejamento e irritação com congestão, edema e cegueira (Lima, Santos e Jardim, 1995). Ainda podem causar intensa sensação de ardor, salivação, formação de edema na glote, dispneia e morte por asfixia (Ladeira, Ornellas e Sawaya, 1978).

Nos casos de diagnóstico de intoxicação alimentar, os sinais e sintomas são inespecíficos e comuns a outras enfermidades e em muitos casos, o agente tóxico não é identificado por falta de diagnóstico laboratorial. Nas intoxicações alimentícias, três aspectos devem ser observados: presença de manifestação clínica em mais de um indivíduo exposto ao alimento suspeito; investigação epidemiológica do paciente; e o diagnóstico laboratorial para identificação do agente etiológico (Macmahon, White e Sayre, 1995).

Em relação ao atendimento toxicológico observou-se que 95,31% (n=122) dos pacientes optaram por serem atendidos na rede hospitalar. Entre os motivos que podem explicar a procura dos pacientes pelo atendimento nas unidades hospitalares, possivelmente, pode estar relacionado a fatores como facilidade de acesso ao CEATOX pela sua localização central e qualidade dos serviços prestados neste Centro, em vários segmentos da saúde.

No presente estudo, houve o predomínio de crianças do sexo feminino (53,12%; n=68), com faixa etária entre 1 a 4 anos (67,97%; n= 87), residentes em áreas urbanas (67,97%) de vários municípios (64,06 n=82) da capital pernambucana, que foram as maiores vítimas destas intoxicações.

A ocorrência de acidentes por plantas em menores de cinco anos de idade justifica-se como causa acidental, pois nesta fase as crianças estão em plena atividade de exploração do ambiente e de seus próprios limites, sendo a curiosidade e a exploração, processos inerentes a esta faixa etária.

Segundo Cavalcanti (2006), no Brasil, aproximadamente 60% das intoxicações por plantas envolvem acidentes infantis na faixa etária inferior a nove anos e 80% destas intoxicações são acidentais. Para o autor, estes fatos podem estar relacionados à utilização de plantas ornamentais e ao seu fácil acesso, motivos que contribuem para as ocorrências toxicológicas.

Quanto aos aspectos clínicos das intoxicações, observou-se que prevaleceu o grau de intoxicação aguda e moderada (79,69%; n=102) e pela forma leve (18,75%; n= 24). A maior frequência dos acidentes ocorreu no turno vespertino (85%). Destes casos, houve necessidade de internação para 85,94% (n=110) dos pacientes e 45,31% (n=58) foram submetidos à observação clínica em decorrência dos sinais e/ou sintomas apresentados.

De acordo com Wiese, Krusewska e Kolacinski (1996) o envenenamento causado pela ingestão de comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia amoena* Bull) pode ter como consequência a salivação excessiva, sensação de dor e queimação na mucosa oral, destruição dos tecidos, edema e bolhas. Segundo Chiou, Cadez e Bohnke (1997) o diagnóstico é simples, podendo-se utilizar midriáticos, ciclopégicos ou esteroides moderados, de acordo com os sintomas apresentados pelo paciente e a gravidade do caso.

Dados toxicológicos que indiquem os principais efeitos tóxicos de diversas espécies vegetais ainda não constam na literatura (Di Stasi e Hiruma-Lima, 2007). Para Tokarnia, Doberreiner e Peixoto (2000) esta é uma lacuna que causa grande dificuldade em relação ao diagnóstico das doenças causadas por plantas tóxicas, em função da quase inexistência de dados sobre esse assunto no país.

Para Martins et al. (2005) deve-se considerar a informatização dos dados epidemiológicos como um importante fator para controlar as intoxicações por plantas na América do Sul, tanto para as ocorrências humanas quanto para animais. Outro aspecto importante que o autor destaca é o conhecimento da fenologia e o ciclo biológico das plantas, variáveis determinantes para utilização de práticas adequadas de manejo que podem contribuir para prevenir as intoxicações.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a necessidade de educar e treinar os profissionais de saúde para prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças relacionadas aos fatores de risco ambientais, uma vez que considera as intoxicações humanas como um importante problema de saúde pública, e entre suas ações, tem realizado treinamentos para os profissionais de saúde e elaborado folhetos educativos para a população em geral (Silva e Fruchtengarten, 2005).

## Conclusão

A família Araceae, representada por *Dieffenbachia amoena* Bull, ocasionou diversos sintomas clínicos (sialorreia, náusea, vômito, mal-estar, diarreia, edema de lábio e língua, cefaleia) nos pacientes, pelo contato dérmico com a planta, ingestão de folhas e caule.

Na família Euphorbiaceae a espécie *Jatropha curcas* L. provocou irritação da mucosa oral, vômito, mal-estar, diarreia, dor abdominal e dispneia, por contato ou ingestão de folhas e frutos, enquanto que *Manihot esculenta* Crantz, causou sintomas de vômito, diarreia, dor abdominal, cefaleia, mal-estar pelo consumo de suas raízes durante a alimentação.

A família Solanaceae, representada por *Brugmansia suaveolens* (Willd.) Bercht. & J. Presl. e por *Nicotiana glauca* Graham provocaram sintomas de mal-estar, rubor facial, midríase e alucinações nos pacientes, em decorrência do uso de partes destas plantas (folha, flor).

Os compostos bioativos prevalentes responsáveis pelos envenenamentos por Araceae provavelmente foram os cristais de oxalato de cálcio em *Dieffenbachia amoena* Bull. (comigo-ninguém-pode); nas Euphorbiaceae, jatrofona em *Jatropha curcas* L. e o ácido cianídrico em *Manihot esculenta* Crantz, enquanto que nas Solanaceae os alcalóides atropina, hioscina, escopolamina e anabasina, presente nas espécies desta família.

## Referências

Albuquerque JM. **Plantas tóxicas no jardim e no campo**. Belém: Ministério da Educação e Cultural/FCAP, 1980. 120p.

Arruda FP, Beltrão NEH, Andrade AP, Pereira WE, Severino LS. Cultivo de Pinhão manso (*Jatropha curcas* L.) como alternativa para o semi-árido Nordeste. **Rev Bras Oleag Fibr**. Campina Grande. 2004; 8(1): 789-799. [Acesso em: 5 dez. 2017]. [\[Link\]](#).

Barg DG. **Plantas tóxicas**. Trabalho apresentado como requisito parcial de aprovação na disciplina Metodologia Científica, Curso de Fitoterapia no IBEHE/FACIS, Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, 2004. [Acesso em: 5 dez. 2017]. [\[Link\]](#)

Barroso GM, Peixoto AL, Ichaso CLF, Costa CG, Guimarães EF, Lima HC. 1991. **Sistemática de Angiospermas do Brasil**. 2. v. Imprensa Universitária, UFV, Viçosa. 377p.

Benezra C, Ducombs G, Sell Y, Fousseureau J. **Plant contact dermatitis**. Philadelphia: 1985. p.240-3.

Borges MF, Fukuda WMG, Rossetti AG. Avaliação de variedades de mandioca para consumo humano. **Pesq Agropec Bras**. 2002; 37(11): 1559-1565. ISSN: 0100-204X. [\[CrossRef\]](#)

Bortoletto ME. **Tóxicos, Civilização e Saúde. Contribuição à Análise dos Sistemas de Informações Tóxico-Farmacológicas no Brasil**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/CICT/NE. 1993; 136p.

Bown D. **Aroids: plants of the Arum family**. Oregon, Timber Press, Portland. 1988. ISBN: [9780881920925](#).

Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Centros de intoxicação, 2011; [Acesso em: 21 jan. 2013] [\[Link\]](#)

Brown JH. **Atropina, escopolamina e drogas antimuscarínicas relacionadas**. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. (eds.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1991. p. 98-108.

Carneiro DC, Cordeiro I, França F. A família Euphorbiaceae na Flora de Inselbergs da região de Milagres, Bahia, Brasil. **Bol Bot Univ São Paulo**. 2002. 20: 31-47. [\[Link\]](#). [Acesso em: 15 dez. 2017].

Cavalcanti MLF. Identificação dos vegetais tóxicos da cidade de Campina Grande–PB. **Rev Biol Ciên Ter.** 2003; 3(1). ISSN: 1519-5228. [\[Link\]](#). [Acesso em: 02 fev. 2011].

Cereda MP. Processamento da Mandioca como mecanismo de detoxificação. In Cd-rom. Série: Cultura de tuberosas amiláceas latino-americanas. – Cultura de tuberosas amiláceas latino-americanas. **Fundação Cargill.** 2003. v.3, cap. 3.

Chiou AGY, Cadez R, Bohnke M. Diagnosis Dieffenbachia induced corneal injury confocal microscopy. **Brit J Ophthalmol.** London, 1997. 81(2): 168-169. [\[Link\]](#). [Acesso em: 15 dez. 2017]

Coelho MAN, Waechter JL, Mayo SJ. Revisão taxonômica das espécies de *Anthurium* (Araceae) seção Urospadix subseção Flavescentiviridia). **Rodriguésia.** 2009; 60(4): 799- 864. ISSN: 2175-7860. [\[Link\]](#)

Cordeiro I. Flora da Serra do Cipó, Minas Gerais: *Euphorbiaceae*. **Bol Bot Univ São Paulo.** USP. 1992. 13: 169-217. [\[Link\]](#). [Acesso em: 15 dez. 2017].

Di Stasi IC, Hiruma-Lima CA. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica.** 2ª ed. Editora UNESP, São Paulo. 2007; supl. 1: 901-902. 604p. ISBN: 8571394113. [\[Link\]](#)

Fonseca NBS, Soto-Blanco B. Toxicity of ricin present in castor bean seeds. **Semina: Ciências Agrárias,** Londrina. 2014; 35(3):1415-1424. ISSN: 1679-0359. [\[CrossRef\]](#).

Heiden G, Barbieri RL, Stampf ERT. Considerações sobre o uso de plantas ornamentais nativas. **Rev Bras Hortic Orn.** 2006. 12(1): 2-7. ISSN: 2447-536X. [\[CrossRef\]](#).

Hershko K, Ingber AA. Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discrimination plant dermatites. **J. Contact Dermatitis.** 2005. 52:3-5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Hostettmann K, Queiroz EF, Vieira PC. **Princípios Ativos de Plantas Superiores.** EdUFScar: São Carlos. 2003. ISBN: 978-85-7600-343-4.

Joly AB. **Botânica: Introdução à taxonomia vegetal.** São Paulo: Companhia Editora Nacional. 2002. 808p. ISBN: 2147483647.

Jovanovic M, Poljacki M, Mimica-Duki N, Boza P, Vujanovi L, et al. Sesquiterpene lactone mix patch testing with dandelion extract in patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and non- allergic chronic inflammatory diseases. **Contact dermatites.** 2004; 51(3):101-10. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Ladeira AM, Ornellas SOA, Sawaya P. **Dieffenbachia picta: atividade irritante e tóxica.** Simpósio de plantas medicinais do Brasil, 5. São Paulo: 1978. [s.n.] p.128-129.

Lainetti R, Vieira ACM, Pereira NA. Ação edematogênica em *Philodendron corcovadense* Kunth. **Rev Bras Farm.** 1999; 80: 64-65.

Lima RMS, Santos AMN, Jardim MAG. Levantamento de plantas tóxicas em duas comunidades caboclas do estuário amazônico. **Bol Mus Parae Emílio Goeldi.** 1995; 11(2): 255-263. [\[Link\]](#)

Maciel FM, Machado OLT. **Avaliação do potencial alergênico de sementes de *Jatropha curcas* L., pinhão-manso.** In: II Congresso da Rede Brasileira de Tecnologia do Livro de resumos. Brasília, de 27 a 29 de novembro de 2009, Brasília-DF. MCT/ABIPTI. 2007.

Mariz SR. **Estudo toxicológico pré-clínico de *Jatropha gossypifolia*.** 186p. Tese de Doutorado em produtos naturais e sintéticos bioativos. Departamento de Farmacologia, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2007.

Martinez-Herrera J, Siddhuraju P, Francis G, Davila-Ortiz G, Becker K. Chemical composition toxic/antimetabolite constituents, and effects of different treatments ou their levels, in four provenances of *Jatropha curcas* L. From Mexico. **Food Chem.** 2006; 96(1): 80-89. [[CrossRef](#)]

Martins AG, Rosário DL, Barros MN, Jardim, MAG. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais, alimentares e tóxicas da ilha do Combu, município de Belém, Estado do Pará, Brasil. **Rev Bras Farm.** Rio de Janeiro. 2005; 86 (1): 21- 30. [[Link](#)]

Matos FJA. et al. **Plantas tóxicas: Estudo Fitotoxicologia Química de Plantas Brasileiras.** São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda., 2011. 256p. ISBN: 9788586714375.

Macmahon JM, White WLB, Sayre RT. Cyanogenesis in cassava (*Manihot esculenta* Crantz). **J Exper Bot.** Oxford, 1995; 46 (288): 731- 741.

Mors WB, Rizzini CT, Pereira N. **Medicinal Plants of Brazil.** Algonac: Robert A. DeFillipps. 2000. p. 294-300. ISBN:0917256425.

Oga S. **Fundamentos de Toxicologia**, 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

Oliveira CJ, Araújo TL. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. **Rev Eletr Enf.** 2007; 9 (1): 93-105. [[Link](#)]

Oliveira RB, Godoy SAP, Costa FB. **Plantas tóxicas: conhecimento e prevenção de acidentes.** Ribeirão Preto (SP): Holos. 2003. 15(22):27-35.

Oliveira RB. 2002. **Plantas tóxicas: conhecer para prevenir acidentes.** Monografia de conclusão de curso em Ciências Biológicas, apresentada à FFCLRP/USP. Ribeirão Preto, SP. [[Link](#)].

Pinillos MA, Gómez J, Elizalde J. Intoxicacion por alimentos, plantas y setas. **Anales del Sistema Sanitário de Navarra.** Pamplona, 2003. 26(1): 243-263. ISSN 1137-6627. [[Link](#)]

Rauber A. Observations on the idio-blasts of *dieffenbachia*. **J toxicol.** 1985. Clin 23(2-3): 79-90. [[PubMed](#)]

Ross JS, Du Peloux Menagé H, Hawk JLM, White IR. Sesquiterpene lactose contact sensitivity: Clinical patterns of Compositae dermatites and relationship to chronic actinic contact dermatites, atopic dermatites and non- allergic. **Contact Dermatitis.**1993. 29(2):84-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Sanchez-Morillas L. Contact dermatites due to *Dieffenbachia picta*. **Contact Dermatitis**, 2005; 53(3): 179-80.

Santos OLR, Filgueira AL. Dermatites fitogênicas: a propósito de 2 casos de fotossensibilização por aroeira. **Anais Bras Dermatol.** 1994; 69(4): 291-5. ISSN-e 1806-4841. [\[Link\]](#)

Santucci B, Picardo M, Cristando, A. Contact dermatitis from *Euphorbia pucherrima*. **Contact dermatites.** 1985. 12(5): 285-6. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Silva CAM, Fruchtengarten L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. **J Ped.** Rio de Janeiro, 2005; 81 (5) Suppl.: s205- s211. [\[CrossRef\]](#). ISSN: 0021-7557.

Silva GGC, Nunes CGF, Oliveira EMM, Santos MA. Toxicidade cianogênica em partes da planta de cultivares de mandioca cultivados em Mossoró-RN. **Rev Ceres**, 2004; 51(293): 56-66. [\[Link\]](#).

Simões CMO, Gosmann G, Schenkel EP. **Farmacognosia da planta ao medicamento**, 5ª ed. Editora da UFRGS/ Editora da UFSC: Porto Alegre/ Florianópolis, 2004.

Sinitox. **Sítio do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas.** 2013.

Souza MP, Matos MEO, Matos FJA, Machado MIL, Craveiro AA. **Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras.** 2ª ed. Fortaleza: UFC. 2004. 445p.

Souza SAM, Meira MR, Figueiredo LS, Martins ER. **Óleos essenciais: aspectos econômicos e sustentáveis.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer. Goiânia, 2010; 6(10). [Acesso em: 14 mar. 2012]. [\[Link\]](#).

Souza VC, Lorenzi H. **Botânica sistemática: Guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II.** Plantarum, Nova Odessa, 2005.

Tokarnia CH, Doberreiner J, Peixoto PV. **Plantas tóxicas do Brasil.** Rio de Janeiro: Helianthus, 2000. ISBN: 85-87809-01-6. 311p.

Viola S, Arieli Y, Zohar G. Unusual feedstuffs (tapioca and lupin) as ingredients for carp and tilapia feeds in intensive culture. **Israel J Aquac**, 1998; 40 (1): 29-34.

Weiner N. **Atropina, escopolamina e drogas antimuscarínicas correlatas.** In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. (eds.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 8ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Kooga.1232p. Part 7.1991: 86-97.

Wiese M, Krusewska S, Kolacinski Z. Acute poisoning with *Dieffenbachia picta*. **Vet Hum Toxicol**, 1996; 38 (5): 356-358. [\[PubMed\]](#)

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 02/02/2017 | Aceite: 23/11/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Baltar SLSMA, Franco ES, Amorim LP, Pedrosa HCS, Paixão TN, Pereira RCA, Maia MBS. Aspectos botânicos e clínicos das intoxicações por plantas das Famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae no Estado de Pernambuco. **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 126-139. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/508>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

# Avaliação do potencial antioxidante e anti-*Helicobacter pylori in vitro* de extratos de plantas medicinais utilizadas popularmente na região amazônica

Evaluation of antioxidant and anti-*Helicobacter pylori in vitro* potential of medicinal plant extracts popularly used in Amazon

DOI 10.5935/2446-4775.20170023

Nascimento, Juliana E. C.<sup>1</sup>; Reatgui, Walberson da S.<sup>1</sup>; Araújo, Luciana S. de<sup>1</sup>; Ribeiro, Maria Elizelma da S.<sup>1</sup>; Maia, Daniela C. S.<sup>1</sup>; Giacomini, Leandro L.<sup>1,2</sup>; Kitagawa, Rodrigo R.<sup>3</sup>; Baratto, Leopoldo C.<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Oeste do Pará, UFOPA, Av. Marechal Rondon, s/n, Caranazal, CEP: 68040-070, Campus Santarém, PA, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Oeste do Pará, UFOPA, Herbário HSTM, Santarém, PA, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Laboratório de Triagem de Produtos Naturais do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, CEP: 29075-910, Vitória, ES, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Farmácia, Av. Carlos Chagas Filho, 373, Cidade Universitária, CEP: 21941-170, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\*Correspondência: [leopoldo.ufrj@gmail.com](mailto:leopoldo.ufrj@gmail.com)

## Resumo

A região amazônica contempla uma enorme diversidade de espécies de plantas que contribuem para uma vasta riqueza natural. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial antioxidante, anti-*Helicobacter pylori* e atividade inibitória da enzima urease *in vitro* de extratos de espécies de plantas medicinais usadas popularmente na região oeste do Pará. Foram realizados ensaios antimicrobianos através da técnica espectrofotométrica de microdiluição em caldo, antioxidante pelos ensaios de DPPH e ABTS<sup>•+</sup> e de inibição da urease. O extrato etanólico de folhas de *Schnella* sp. apresentou o melhor potencial antioxidante frente aos dois métodos, com  $CI_{50} = 6,35 \mu\text{g/mL}$  (DPPH) e  $1,81 \mu\text{g/mL}$  (ABTS<sup>•+</sup>) e, ainda, o maior percentual de inibição da urease (45%) na concentração de  $1024 \mu\text{g/mL}$ . O extrato etanólico da resina de breu-branco inibiu 82,8% ( $512 \mu\text{g/mL}$ ) do crescimento da bactéria. Estes resultados, em conjunto, evidenciam o potencial das espécies vegetais utilizadas na região oeste do Pará, na busca por moléculas com ação antioxidante e antimicrobiana.

**Palavras-chave:** Antioxidante. *Helicobacter pylori*. Urease. Antimicrobiano. Amazônia.

## Abstract

The Amazon region has an enormous diversity of plant species, which contributes to its known vast natural wealth. In this context, the aim of this work was to evaluate the antioxidant, anti-*Helicobacter pylori* and anti-urease potentials of medicinal plant extracts popularly used in the western Pará, northern Brazil. Antimicrobial assays were carried out using spectrophotometric broth microdilution technique, the antioxidant potential by the DPPH and ABTS<sup>•+</sup> assays and anti-urease activity by inhibition of the enzyme urease. The ethanolic extract of leaves of *Schnella* sp. showed the best antioxidant potential in both methods, with IC<sub>50</sub>= 6.35 µg/mL (DPPH) and 1.81 µg/mL (ABTS<sup>•+</sup>) and the highest percentage of inhibition of urease (45%) at 1024 µg/ml. The ethanolic extract of the resin of “breu-branco” inhibited 82.8% (512 µg/mL) of the bacterial growth. These results together show the potential of the plant species used in the western Pará, in the search for molecules with antioxidant and antimicrobial action.

**Keywords:** Antioxidant. *Helicobacter pylori*. Urease. Antimicrobial. Amazon rainforest.

---

## Introdução

Na região amazônica, ainda que não conclusivo, estima-se a existência de aproximadamente 60.000 espécies de plantas contribuindo para uma vasta riqueza natural. Considerando essa estimativa, são necessários investimentos em ciência e tecnologia, proteção e valorização dos recursos naturais e, principalmente, a importância dos conhecimentos tradicionais associados à biodiversidade (Albagli, 2010). O conhecimento tradicional tem fornecido informações valiosas para a descoberta de novos agentes antimicrobianos a partir das plantas (Duraipandiyar, Ayyanar e Ignacimuthu, 2006), destacando a importância da medicina popular na busca por moléculas eficazes contra micro-organismos cada vez mais resistentes (Lopez, Hudson e Towers, 2001), como por exemplo *Helicobacter pylori*.

*H. pylori* é um bacilo em forma de espiral, Gram-negativo, encontrado na mucosa que reveste o estômago humano e tem sido associado a diferentes doenças gastrointestinais, principalmente úlceras gástricas, sendo um dos patógenos humanos que mais prevalece em todo o mundo (Khalifa, Sharaf e Aziz, 2010). Estima-se que metade da população mundial esteja contaminada por *H. pylori*, com uma proporção maior nos países em desenvolvimento. As vias de transmissão não estão esclarecidas, mas as vias oral-oral e oral-fecal são consideradas as principais formas de transmissão (Kodaira, Escobar e Grisi, 2002; Ladeira, Salvadori e Rodrigues, 2003). Fatores como variação geográfica, idade, sexo, predisposição genética, etnia, nível educacional e saneamento contribuem para o aumento de sua incidência e prevalência (Khalifa, Sharaf e Aziz, 2010). A ingestão de água contaminada por fezes evidencia um modo importante de se adquirir a infecção, principalmente em localidades com ínfimas condições de saneamento básico e distribuição de água potável, como é o caso da maioria das cidades na região Norte do Brasil (Kodaira, Escobar e Grisi, 2002; Ladeira, Salvadori e Rodrigues, 2003).

Hoje se reconhece que mais de 95% das úlceras são causadas por *H. pylori* (Núcleo Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori*, 2017). O mecanismo de formação das úlceras não está totalmente elucidado, mas sabe-se que as ocorrências associadas ou isoladas com *H. pylori* podem provocar ulcerações, e que o excesso de radicais livres produzidos durante a infecção pode danificar consideravelmente algumas membranas biológicas (Borrelli e Izzo, 2000).



Associado ao interesse pela busca de novas substâncias com potencial antimicrobiano contra *H. pylori*, a procura por moléculas antioxidantes também mostra-se importante no combate à infecção desta bactéria. A investigação dos antioxidantes naturais por meio de extratos vegetais evidencia benefícios, tendo em vista a baixa toxicidade em relação aos antioxidantes sintéticos (Bergamaschi, 2010).

Nesse contexto, dentre os compostos bioativos produzidos pelas plantas, os compostos fenólicos, entre eles flavonoides, taninos e cumarinas, destacam-se devido a sua ação antioxidante. Os antioxidantes podem retardar ou inibir a oxidação de substratos, auxiliando na eliminação de radicais livres e principalmente nas espécies reativas de oxigênio (EROs) (Cooper, 2005).

Os radicais livres tendem a ser moléculas altamente instáveis, que possuem orbitais, contendo um elétron desemparelhado, e podem ser formados quando uma ligação covalente é quebrada ou quando um átomo ou molécula recebe um só elétron transferido durante uma reação de oxirredução. Eles são capazes de alterar quimicamente muitos tipos de moléculas, incluindo proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos (Karp, 2005).

Além da produção excessiva de EROS, outro fator de virulência da *H. pylori* é a enzima urease. Vários estudos mostraram que a urease desempenha papel central na patogênese da bactéria, uma vez que a enzima é essencial para a colonização bem-sucedida do micro-organismo na mucosa gástrica e para o desencadeamento de uma vigorosa resposta imune (Moblely, 1996). Ureases são capazes de catalisar a hidrólise de ureia obtendo-se amônia e carbamato. Por conseguinte, o carbamato decompõe-se obtendo outra molécula de amônia e ácido carbônico (Moblely, Island e Hausinger 1995). Grande parte das ureases sintetizadas pela *H. pylori* situa-se no citoplasma (Ladeira, Salvadori e Rodrigues, 2003). Algumas espécies de *H. pylori* produzem elevados níveis da enzima urease, principalmente em processos patogênicos por ocasionar mudança no pH tornando-o alcalino, dessa forma, evidenciando um ambiente propício para a colonização bacteriana. (Moblely, Island e Hausinger, 1995).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial anti-*H. pylori* e antioxidante *in vitro*, além da atividade inibitória da enzima urease, envolvida em processos de formação de úlcera gástrica relacionada àquela bactéria, de extratos de plantas medicinais usadas popularmente na região oeste do Pará (Amazônia Central).

## Material e Métodos

### Material Vegetal

O material vegetal utilizado foi oriundo do oeste do Pará, região Norte do Brasil, nos municípios de Santarém, Belterra e Rurópolis, sendo este último na Comunidade São José, entre os meses de maio a junho de 2015. A região em questão é área de atuação direta da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA). As espécies vegetais foram devidamente identificadas e materiais testemunho foram depositados no Herbário HSTM da UFOPA, na forma de exsicatas (dados disponíveis para consulta em <http://hstm.jbrj.gov.br/>). Foram obtidas amostras das seguintes espécies (epítetos específicos são seguidos do município e dos números de tombo do Herbário HSTM): folhas de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz (Fabaceae) (Santarém, HSTM – 004653/004654); folhas de *Genipa americana* L. (Rubiaceae), (Rurópolis, HSTM - 004655); folhas e látex de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson (Apocynaceae) (Santarém, HSTM - 000601), sendo o látex de *H. articulatus* coletado a partir de incisões no caule por meio de um estilete; folhas de *Kalanchoe pinnata* Pers. (Crassulaceae) (Rurópolis, HSTM - 000602); folhas de

*Microdesmia rigida* (Benth.) Sothers & Prance (Chrysobalanaceae) (Santarém, HSTM - 004422); partes aéreas de *Portulaca pilosa* L. (Portulacaceae) (Santarém, HSTM-00601); folhas de *Schnella* sp. (Fabaceae) (Rurópolis, HSTM-004652); folhas de *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & Perry (Myrtaceae) (Santarém, HSTM-000019); resina de breu-branco (*Protium* sp., Burseraceae), adquirido em feira popular de plantas e ervas medicinais de Santarém (testemunho não produzido). Os nomes aqui empregados seguem o que é aceito na Flora do Brasil 2020 (<http://floradobrasil.jbrj.gov.br>) para espécies nativas, sendo que para espécies subespontâneas cultivadas não citadas nessa fonte utilizou-se o conceito do The Plant List (<http://www.theplantlist.org>). As grafias e autorias dos nomes utilizados foram checadas no International Plant Names Index (<http://www.ipni.org>).

### **Preparo dos Extratos Brutos**

O material vegetal foi seco em estufa a uma temperatura de 40°C, moído e macerado em álcool etílico absoluto durante sete dias, à temperatura ambiente, com agitação ocasional, ao abrigo da luz. Os extratos foram filtrados em algodão e evaporados até a secura em rotaevaporador. O látex de *H. articulatus* não passou por nenhum processo de preparação e foi utilizado *in natura*.

## **Avaliação da Atividade Anti-*Helicobacter pylori***

### **Cultivo do *H. pylori***

Cepas de *H. pylori* (ATCC 43504) foram cultivadas em ágar Columbia contendo 5% de sangue de carneiro a 36-37°C, numa atmosfera de 5% de O<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 85% de atmosfera de N<sub>2</sub> durante três dias. Após esse período, foram recolhidas e suspensas em tampão fosfato-salino (PBS) (Bonacorsi et al., 2013).

### **Antimicrobianos padrões**

Soluções de amoxicilina nas concentrações de 0,065 a 4 µg/mL e metronidazol nas concentrações de 16 a 512 µg/mL foram os padrões de antibióticos utilizados como controle nos ensaios antimicrobianos.

### **Diluição dos extratos brutos**

Os extratos etanólicos e o látex de *H. articulatus* foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO), sendo empregada a concentração de 40 mg/mL.

### **Microdiluição em caldo**

A atividade anti-*H. pylori* dos extratos brutos foi avaliada por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) através da técnica de microdiluição em caldo de acordo com a norma CLSI (M7-A6, 2003), com modificações. A cada poço da microplaca adicionou-se 100 µL de meio de cultura líquido *Brain Heart Infusion* (BHI) suplementado com 10% de soro fetal bovino com diversas concentrações dos extratos obtidos por diluição seriada 1:2 (1024 µg/mL a 32 µg/mL), e o mesmo volume de uma suspensão de *H. pylori* (10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> bactérias/mL). A microplaca foi submetida à leitura espectrofotométrica em 620 nm em leitor de microplaca iMark®, BioRad (Washington, USA) e, em seguida, incubada à temperatura de 36-37°C, em atmosfera contendo 10% de CO<sub>2</sub>, por 72 h. Após esse período, a microplaca foi homogeneizada e nova leitura realizada para determinação da CIM. Os testes foram realizados em triplicata e acompanhados de

crescimento controle. A CIM foi definida, graficamente, como sendo a menor concentração do extrato que induziu a um brusco declínio no valor da absorvância de no mínimo 90% do crescimento bacteriano, o qual foi mantido nas concentrações seguintes e próximas a zero.

## Avaliação da Atividade Antioxidante

### Ensaio de sequestro do radical DPPH

A atividade antioxidante dos extratos etanólicos sobre o DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila) foi determinada utilizando o método de Yamaguchi et al. (2000), modificado. Em microplaca de 96 poços, adicionou-se 200 µL de uma solução de DPPH (0,004%) em etanol 99% e 100 µL dos extratos-teste em diversas concentrações obtidas por diluição seriada (100 a 0,39 µg/mL). A mistura foi incubada ao abrigo da luz e a temperatura ambiente por 30 min, sendo então observada a alteração da absorvância do DPPH a 540 nm em leitor de microplaca. A partir dos valores das absorvâncias obtidos calculou-se a  $CI_{50}$ . O ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox®) foi a substância utilizada como controle antioxidante. O ensaio foi realizado em triplicata.

### Ensaio de sequestro do radical ABTS<sup>•+</sup>

A atividade antioxidante dos extratos etanólicos sobre ABTS<sup>•+</sup> [ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)] foi determinada utilizando-se o método de Re et al. (1999), modificado. Inicialmente uma mistura aquosa de ABTS (7 mmol.L<sup>-1</sup>) e persulfato de potássio (2,45 mmol.L<sup>-1</sup>) foi incubada a temperatura ambiente e ao abrigo da luz por 16 h. A solução formada de ABTS<sup>•+</sup> foi diluída em etanol a uma absorvância de 0,70 (734 nm). O ensaio foi realizado com 1000 µL da solução de ABTS<sup>•+</sup> para 10 µL de cada concentração de extrato (200 a 0,10 µg/mL). Após 10 min, alíquotas de 200 µL foram transferidas para microplacas de 96 orifícios e incubadas por 30 min a temperatura ambiente e a redução do ABTS<sup>•+</sup> pelos extratos foi observada no comprimento de onda 750 nm em leitor de microplaca. A partir dos valores das absorvâncias obtidos calculou-se a  $CI_{50}$ . O Trolox® foi a substância utilizada como controle antioxidante. O ensaio foi realizado em triplicata.

### Ensaio de Inibição da Urease

O ensaio foi realizado de acordo com o método descrito por Tanaka, Kawase e Tani (2004), com modificações, baseado no princípio da conversão de ureia (CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O) em amônia (NH<sub>3</sub>) através da catálise enzimática. Utilizou-se uma isoforma de urease da planta *Canavalia ensiformis* (L.) DC. (Fabaceae) homóloga a urease presente em *H. pylori*, as quais possuem forma terciária idêntica. Utilizou-se microplacas de 96 poços, com a adição de 25 µL de urease 4UI (Jack Bean urease tipo III) e 25 µL dos extratos-teste em diversas concentrações (32 a 1024 µg/mL), com incubação por 2h em temperatura ambiente. Após esse período, adicionou-se 25 µL de vermelho de fenol (0,02%) e 200 µL de ureia (50 mM) em tampão fosfato 100 mM (pH 6,8). Efetuou-se a leitura imediata em leitor de microplaca iMark®, BioRad (Washington, USA) no tempo zero  $t=0$  com posterior leitura a cada 5 min para o registro da reação, terminando no tempo trinta  $t=30$  a 540 nm. A partir dos valores das absorvâncias obtidas foi possível calcular a porcentagem de atividade de urease. O ácido bórico (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) foi a substância utilizada como padrão de inibição. O ensaio foi realizado em triplicata.

## Resultados e Discussão

### Avaliação da Atividade Anti-*H. pylori*

Para avaliação da atividade anti-*H. pylori* realizou-se primeiramente uma triagem de todos os extratos. No entanto, muitos extratos não apresentaram nenhuma inibição do crescimento bacteriano. As amostras selecionadas para o ensaio foram: extratos de resina de breu-branco, *K. pinnata*, *Schnella* sp., *H. articulatus*, *G. americana* e *S. malaccense* e o látex de *H. articulatus*.

Nenhum dos extratos etanólicos atingiu a concentração inibitória mínima (CIM<sub>90</sub>), ou seja, nenhum extrato foi capaz de inibir o crescimento da bactéria em 90%. Entretanto, o resultado mais promissor foi observado com o extrato da resina de breu-branco, a qual inibiu em 82,8% na concentração de 512 µg/mL o crescimento bacteriano. Outro extrato com elevado potencial inibitório de *H. pylori* foi o de *Schnella* sp., com inibição de 73,4% na concentração de 256 µg/mL. Os demais extratos testados apresentaram inibição abaixo de 50%. A amoxicilina apresentou CIM<sub>90</sub> em 0,5 µg/mL com porcentual de inibição de 91,9% destacando a sensibilidade da cepa; metronidazol não apresentou CIM, confirmando a resistência bacteriana ao antibiótico. Os resultados da atividade anti-*H. pylori* (TABELA 1).

**TABELA 1** – Valores referentes aos potenciais de inibição de *H. pylori* na presença dos extratos etanólicos de plantas medicinais amazônicas.

Extratos e Controles	Concentração testada [µg/mL]	Concentração mais ativa [µg/mL]	Inibição (%)
<i>G. americana</i>	1024 a 256	512	14,8
<i>H. articulatus</i>	1024 a 256	1024	40,1
<i>H. articulatus</i> (látex)	1024 a 256	1024	24,4
<i>K. pinnata</i>	1024 a 32	1024	47,6
<i>Protium</i> sp.	1024 a 32	512	82,8
<i>S. malaccense</i>	1024 a 256	1024	24,2
<i>Schnella</i> sp	1024 a 32	256	73,4
Amoxicilina*	4 a 0,065	4	100
Metronidazol	512 a 16	512	48,6

\*concentração na qual a amoxicilina inibe o crescimento bacteriano em 100%. Porém, a CIM<sub>90</sub> é a 0,5 µg/mL.

Embora neste estudo o extrato de *S. malaccense* não tenha atingido a CIM para *H. pylori*, há dados na literatura que evidenciam potencial antimicrobiano e antiulcerogênico de espécies do mesmo gênero. Estudo realizado por Araújo (2014) para avaliar a atividade anti-*H. pylori* dos extratos etanólico, hexânico e aquoso, e das frações hexânica, clorofórmica, acetato de etila e aquosa das folhas de *Syzygium cumini* (L.) Skeels por meio da técnica de difusão em disco não apresentou inibição de crescimento em nenhuma das concentrações avaliadas. Já o óleo essencial das folhas apresentou atividade inibitória tanto para técnica de difusão em disco quanto para determinação da CIM, que foi atingida na concentração de 205 µg/mL. Donatini et al. (2009) avaliaram a atividade antiulcerogênica aguda do extrato hidroetanólico a 70%

lioofilizado de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston na dose de 400 mg/kg, o qual apresentou excelente efeito preventivo de lesões gástricas em modelo de indução de úlcera por etanol/HCl em ratos.

Braz, Oliveira e Viana (2013) obtiveram resultados significantes de ação gastroprotetora do extrato aquoso de *K. pinnata* em modelos de úlcera induzida por indometacina em camundongos, corroborando que possivelmente o efeito antiulcerogênico esteja relacionado com a presença de flavonoides e taninos.

### Avaliação da Atividade Antioxidante

Para avaliação da atividade antioxidante realizou-se primeiramente uma triagem de todos os extratos. Os extratos etanólicos de *Schnella* sp., *M. rigida* e *L. ferrea* apresentaram os resultados mais promissores, com valores de  $CI_{50}$  no ensaio de DPPH 6,35  $\mu\text{g/ml}$ , 14,76  $\mu\text{g/ml}$  e 10,57  $\mu\text{g/ml}$ , e no ensaio de ABTS<sup>•+</sup> 1,81  $\mu\text{g/ml}$ , 3,36  $\mu\text{g/ml}$  e 2,77  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente, quando comparados ao Trolox<sup>®</sup>. Os extratos de *H. articulatus* apresentaram  $CI_{50}$  em torno de 40,00  $\mu\text{g/ml}$  pelo ensaio de DPPH e  $CI_{50}$  de aproximadamente 15,00  $\mu\text{g/ml}$  pelo ensaio do ABTS<sup>•+</sup>, enquanto o extrato de *S. malaccense* apresentou  $CI_{50}$ = 23,29 e 6,56  $\mu\text{g/ml}$  pelos testes do DPPH e ABTS<sup>•+</sup>, respectivamente. Os extratos de *K. pinnata* e *G. americana* apresentaram resultados semelhantes, com  $CI_{50}$  de 61,05 e 59,36  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente, no ensaio do DPPH, e  $CI_{50}$  de 13,97 e 13,93  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente, no ensaio do ABTS<sup>•+</sup>. Por outro lado, o látex de *H. articulatus*, assim como o extrato de *P. pilosa* e a resina de breu-branco foram considerados inativos, com  $CI_{50}$  acima de 100  $\mu\text{g/ml}$  em ambos os ensaios. Os resultados de  $CI_{50}$  de todos os extratos avaliados (TABELA 2).

**TABELA 2** – Valores de  $CI_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) dos extratos etanólicos de plantas medicinais frente aos ensaios de atividade antioxidante pelos métodos DPPH e ABTS<sup>•+</sup>.

Extrato etanólico	DPPH ( $CI_{50}$ , $\mu\text{g/ml}$ )	ABTS <sup>•+</sup> ( $CI_{50}$ , $\mu\text{g/ml}$ )
<i>G. americana</i>	59,36	13,93
<i>H. articulatus</i> (folhas)	39,76	15,35
<i>H. articulatus</i> (látex)	>100	>100
<i>K. pinnata</i>	61,05	13,97
<i>L. ferrea</i>	10,57	2,77
<i>M. rigida</i>	14,76	3,36
<i>P. pilosa</i>	>100	>100
<i>Schnella</i> sp.	6,35	1,81
<i>S. malaccense</i>	23,29	6,56
Protium sp.	>100	>100
Trolox <sup>®</sup>	5,24	1,62

A maioria das espécies vegetais, avaliada neste trabalho pelos métodos DPPH e ABTS<sup>•+</sup>, possuem compostos fenólicos reconhecidamente capazes de sequestrar radicais livres, o que justifica o potencial antioxidante, como é o caso de *G. americana*, *S. malaccense*, *K. pinnata*, *M. rigida* e *L. ferrea*.

Em um estudo realizado por Porto et al. (2010), o extrato alcoólico dos frutos de *G. americana* apresentou  $CI_{50}$  de 606,7 µg/ml no ensaio de sequestro do radical DPPH. Pacheco et al. (2014) avaliaram também a atividade antioxidante do extrato etanólico dos frutos dessa mesma espécie obtendo valor de porcentagem de inibição de oxidação do radical livre DPPH de 70,2%, o que pode ser justificado pelos altos teores de vitamina C e compostos fenólicos presentes nos frutos.

Zambelli et al. (2006) detectaram em testes fitoquímicos a presença significativa de taninos, flavanonas, flavonóis, flavonas, flavonóis e xantonas e constataram a atividade antioxidante das frações acetato de etila, metanólica e do extrato bruto de *S. malaccense* com os respectivos índices de varredura 89,70%, 91,16% e 91,32% pelo método sequestrador de radicais livres DPPH. Savi (2015) identificou ácido gálico, catequina, rutina, miricetina e quercetina no extrato das folhas de *S. malaccense*. Nunes (2015) determinou em extratos da mesma espécie quantidades relevantes de ácido ascórbico, flavonoides, antocianinas e fenólicos totais.

Sousa, Silva e Rosa (2010) verificaram baixa atividade antioxidante para o extrato etanólico das folhas de *K. pinnata* [sob o sinônimo *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken] frente ao DPPH, apresentando valores inferiores a 50% em todas as concentrações testadas. Em outro estudo, Sobreira (2013) determinou a capacidade antioxidante do extrato bruto de *K. pinnata* cujo  $CI_{50}$  foi 72,63 µg/ml; fração acetato de etila 41,91 µg/ml e fração aquosa 110,02 µg/ml. *K. pinnata* é rica em flavonoides (quercitrina e quercetina 3-O- $\alpha$ -L-arabinopiranosil (1→2)  $\alpha$ -L-ramnopiranosídeo), substâncias reconhecidamente antioxidantes, além de alcaloides, bufadienólídeos, antocianinas, taninos e mucilagem (Sobreira, 2013; Cavalcante, 2013).

Martão (2013) relata excelentes resultados da atividade antioxidante de extratos etanólicos de algumas espécies do gênero *Protium*, conhecidas como breu, pelo método DPPH, as quais apresentaram melhores resultados de  $CI_{50}$  em relação ao padrão de *Ginkgo biloba* L. (Gikgoaceae) (*G. biloba*,  $CI_{50}$  32,04±0,17 µg/ml; *P. subserratum*,  $CI_{50}$  8,96±0,11 µg/ml; *P. trifoliolatum*,  $CI_{50}$  12,21±0,15 µg/ml).

Um estudo realizado por Macedo (2011) avaliou a capacidade antioxidante de extratos etanólico, aquoso e hidroetanólico das folhas de *M. rigida* pelo método de redução do DPPH, no qual o extrato etanólico apresentou o melhor resultado na concentração de 500 µg/mL (72,62%), em relação aos demais extratos. Farias et al. (2013) avaliaram a capacidade antioxidante de sementes de *M. rigida* e *Moquilea tomentosa* Benth., através do mesmo método de redução do radical DPPH, obtendo respectivamente os valores de  $CI_{50}$  de 487,51 µg/mL e 216,72 µg/mL. *M. rigida* que contém principalmente taninos, flavonoides e saponinas (Pessoa, 2015).

Oliveira (2013) avaliou o potencial antioxidante pelo método do DPPH do extrato metanólico e suas frações (diclorometano e aquosa) das raízes secas de *H. succuba* e obteve  $CI_{50}$  de 265,62 µg/mL para a fração diclorometano e  $CI_{50}$  849,55 µg/mL para a fração aquosa, indicando, desta forma, uma baixa capacidade de sequestro do radical.

Barros (2012) realizou avaliação do potencial antioxidante pelo método de DPPH do extrato aquoso da vagem e da casca de *L. ferrea*, obtendo, respectivamente,  $CI_{50}$  de 7,90 e 8,70 µg/mL. Em outro estudo,

Nascimento et al. (2015) verificaram o potencial antioxidante dos extratos etanólicos das vagens de *L. ferrea* pelos métodos de DPPH obtendo  $CI_{50}$  de 4,40  $\mu\text{g/mL}$  e ABTS com  $CI_{50}$  de 2,50  $\mu\text{g/mL}$ .

### Ensaio de Inibição da Enzima Urease

Para avaliação do ensaio de inibição da urease realizou-se primeiramente uma triagem de todos os extratos. O ensaio teve como objetivo avaliar se os extratos possuíam a capacidade de inibir a enzima, pois ela é elemento chave para colonização, sobrevivência e neutralização da acidez no entorno da bactéria. A maioria dos extratos não apresentou atividade inibitória expressiva da enzima. Entretanto, três extratos apresentaram atividade inibitória da urease (*S. malaccense*, 27%; *Schnella* sp., 45%; *M. rigida*, 35%), ainda que não expressiva quando comparados ao padrão de ácido bórico (71% de inibição), o qual foi utilizado como controle positivo (TABELA 3).

**TABELA 3** – Inibição (%) da enzima urease pelos extratos etanólicos de plantas medicinais coletadas na região oeste do Pará.

Extrato etanólico	Inibição (%) da enzima a 1024 $\mu\text{g/mL}$ <sup>(1)</sup>
<i>S. malaccense</i>	27%
<i>Schnella</i> sp.	45%
<i>M. rigida</i>	35%
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	71%

<sup>(1)</sup> inibição no tempo=20 min.

Embora a busca por inibidores da urease tenha crescido nos últimos anos, não há dados na literatura relacionados com as espécies deste trabalho, o que demonstra a relevância dessa triagem. A baixa atividade inibitória de extratos e produtos naturais sobre essa enzima já foi observada por outros autores. Num estudo recente realizado por Nunes (2016) foi verificado que a fração acetonitrila/clorofórmio de *Baccharis crispa* Spreng. [Sob o sinônimo *Baccharis trimera* (Less.) DC.] inibiu a urease em 36,24% na concentração de 1024  $\mu\text{g/mL}$ . Em outro estudo, Damasceno (2016) encontrou baixa atividade de inibição (12,3%) da enzima utilizando amostras contendo a isocumarina paepalantina obtida de *Paepalanthus latipes* Silveira (Eriocaulaceae).

### Conclusão

A infecção por *H. pylori* leva a uma excessiva produção de EROs por células de defesa, ocasionando danos ao tecido gástrico. Além do mais, a expressão da enzima urease propicia que a bactéria sobreviva ao ambiente ácido estomacal, favorecendo a formação de úlceras. Os resultados inferem que os extratos provenientes de plantas amazônicas utilizadas na região oeste do Pará apresentaram potencial antioxidante, antibacteriano e antiurease. O extrato de *Schnella* sp. foi o que apresentou o maior potencial antioxidante, quando comparado ao controle. O mesmo extrato obteve porcentagem de inibição da urease em torno de 50%. Com relação à atividade antibacteriana ressalta-se que apesar dos extratos não terem atingido a  $CIM_{90}$ , o valor de inibição do crescimento de *H. pylori* da resina do breu-branco foi maior que 80% e do extrato de *Schnella* sp. foi de 73,4%. Estes resultados, quando avaliados em conjunto, evidenciam principalmente o potencial dessas duas espécies vegetais comumente utilizadas como medicinais no oeste do Pará na busca por moléculas com ação antioxidante e antimicrobiana.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à UFOPA pela bolsa de mobilidade acadêmica conferida a J.E.C. Nascimento e ao suporte técnico do Laboratório de Triagem de Produtos Naturais do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## Referências

Albagli S. Amazônia: fronteira geopolítica da biodiversidade. **Revista “Parcerias estratégicas”**. 2010; 6(12): 05-19. ISSN: 2176-9729. [\[Link\]](#)

Araújo GM. **Avaliação da atividade anti-*Helicobacter pylori* e citotóxica in vitro de extratos orgânicos obtidos das folhas de *Encholirium spectabile* e *Syzygium cumini***. Natal, RN. 78f. Dissertação de mestrado apresentada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. UFRN, 2014. [\[Link\]](#)

Barros AO. **Avaliação das atividade antioxidantes e inibitória sobre enzimas elastase e colagenase e hialuronidase da *Libidibia ferrea* MART**. Manaus, AM. 69f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amazonas. UFAM, 2012. [\[Link\]](#)

Bergamaschi KB. **Capacidade Antioxidante e composição química de resíduos vegetais visando seu aproveitamento**. 96p. Dissertação de Mestrado apresentada na Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” - Universidade de São Paulo, 2010. [\[Link\]](#) [\[CrossRef\]](#)

Bonacorsi C, Fonseca LM, Raddi MSG, Kitagawa RR, Vilegas W. Comparison of Brazilian plants used to treat gastritis on the oxidative burst of *Helicobacter pylori*-stimulated neutrophil. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2013; (2013):1-8. ISSN: 1741-4288. [\[CrossRef\]](#)

Borrelli F, Izzo AA. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytotherapy Research**. 2000; 14(8): 581-591. ISSN: 1099-1573. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Braz DC, Oliveira LRS, Viana AFSC. Atividade antiulcerogênica do extrato aquoso da *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz. **Rev. Bras. Plantas Med.**. 2013;15(1): 86-90. ISSN: 1516-0572. [\[CrossRef\]](#)

Cavalcante R. **Fitodontologia**. Ed. do Autor: Rio Branco. 2013; 269p.

Cooper KH. **Revolução Antioxidante**. 3ª ed. Editora Record: Rio de Janeiro, 2005; 249p. ISBN: 9788501042675.

Damasceno JPL. **Estudo de solubilidade e das atividades antioxidante e anti-*Helicobacter pylori* da isocumarina paepalantina obtida de *Paepalanthus latipes* Silv**. Vitória, ES. 83f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Espírito Santo. UFES, 2016. [\[Link\]](#)



Donatini RS, Ishikawa T, Barros S, Bacchi EM. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Rev. Bras. Farmacog.** UFPR. 2009;19(1a): 89-94. ISSN: 1981-528X. [[CrossRef](#)]

Duraipandiyan V, Ayyanar M, Ignacimuthu S. Antimicrobial activity of some ethnomedicinal plants used by Paliyar tribe from Tamil Nadu, India. **BMC Complementary Altern. Med.** 2006; 6(1): 1. ISSN: 1472-6882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Farias DF, Souza TM, Viana MP, Soares BM, et al. Antibacterial, antioxidant, and anticholinesterase activities of plant seed extracts from Brazilian semiarid region. **BioMed Res. Int.** 2013; (2013): 1-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Karp G. **Biologia celular e molecular: conceitos e experimentos.** 3ª ed. Manole: Barueri, 2005. ISBN: 85-204-1593-8.

Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? **BioMed Central.** 2010; 2(1); 2. ISSN: 1757-4749. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Kodaira MS, Escobar AMU, Grisi S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. **Rev. Saúde Pública.** 2002; 36(3): 356-69. ISSN: 1518-8787 [[CrossRef](#)]

Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM. Biopathology of *Helicobacter pylori*. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 2003; 39(4): 335-342. ISSN: 1678-4774. [[CrossRef](#)]

Lopez A, Hudson JB, Towers GHN. Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. **J. Ethnopharmacol.** 2001; 77(2-3): 189-196. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Macedo JBM. **Capacidade antioxidante in vitro e avaliação da toxicidade aguda in vivo de extratos de folhas de *Licania rigida* Benth., *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch e *Couepia impressa* Prance (Chrysobalanaceae).** Natal, RN. 104f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. UFRN, 2011. [[Link](#)]

Martão VM. **Atividade antioxidante in vitro de plantas medicinais da Amazônia Ocidental.** Porto Velho, RO. 97f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente, Fundação Universidade Federal de Rondônia. UNIR, 2013. [[Link](#)]

Mobley HL, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. **Microbiol. Rev.** 1995; 59(3): 451-480. ISSN: 1098-5557. [[PubMed](#)]

Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. **Aliment. Pharmacol. & Ther.** 1996; 10(supl 1): 57-64. ISSN: 1365-2036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Nascimento PLA, Nascimento TCS, Gomes JEG, Silva MDS, et al. A. Antioxidant and antimicrobial properties of ethanolic extract of *Libidibia ferrea* pods. **Rev. Fitos Eletr.** 2015; 9(3): 207-216. ISSN 2446-4775. [[CrossRef](#)]

Núcleo Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori* e Microbiota. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 17/04/2017.

Nunes PC. **Caracterização física, química e avaliação da capacidade antioxidante do fruto jambo vermelho** (*Syzygium malaccense*). Recife, PE. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco. UFPE, 2015. [\[Link\]](#)

Nunes OC. **Avaliação in vitro da atividade anti-*Helicobacter pylori* e potencial antioxidante de extratos e frações de *Baccharis trimera* Less.** DC. Vitória, ES. 96f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Espírito Santo. UFES, 2016. [\[Link\]](#)

Oliveira AAD. **Análise fitoquímica dos extratos e frações obtidos de *Himatanthus sucuuba*.** Manaus, AM. 93p. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Amazonas. UFAM, 2013. [\[Link\]](#)

Pacheco P, Paz JG, Silva CO, Pascoal GB. Composição centesimal, compostos bioativos e parâmetros físico-químicos do jenipapo (*Genipa americana* L.) in natura. *Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 2014; 9(4):1041-1054. ISSN: 2238-913X. [\[CrossRef\]](#)

Pessoa IP. **Caracterização química, atividade antioxidante e segurança de uso de sementes de *Licania rigida* Benth.** Fortaleza, CE. Dissertação de Mestrado apresentado Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal do Ceará. UFC, 2015. [\[Link\]](#)

Porto RGCL, Cunha EMF, Barros NVA, Silva MGSS, Moreira-Araújo RSR. **Correlação entre a capacidade antioxidante e o conteúdo de vitamina C, antocianinas, flavonoides e fenólicos totais no Jenipapo (*Genipa americana* L.).** Universidade Federal do Piauí. 2010; 1-4. Disponível em: [\[Link\]](#)

Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. & Med.* 1999; 26(9-10): 1231-1237. ISSN: 0891-5849. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Savi A. **Otimização do processo de extração de compostos bioativos de folhas de jambo (*Syzygium malaccense*).** Pato Branco, PR. Trabalho de Conclusão de Curso. Departamento de Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2015. [\[Link\]](#)

Sobreira FC. **Avaliação da atividade antiúlcera de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers (Crassulaceae).** São Paulo, SP. 106f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. USP, 2013. [\[Link\]](#)

Sousa TO, Silva RAC, Rosa MSL. **Avaliação do potencial antioxidante pelo método DPPH do extrato etanólico das folhas de *Bryophyllum pinnatum*.** VII Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação - CONNEPI, 2010. Palmas.

Tanaka T, Kawase M, Tani S.  $\alpha$ -Hydroxyketones as inhibitors of urease. *Bioorg. Med. Chem.* 2004; 12(2): 501–505. ISSN: 0968-0896. [\[CrossRef\]](#)

Yamaguchi F, Ariga T, Yoshimura Y, Nakazawa H. Antioxidative and antiglycation activity of garcinol from *Garcinia indica* fruit rind. **J. Agric. Food Chem.** 2000; 48(2): 180-185. ISSN: 1520-5118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Zambelli AR, Aguiar LA, Cunha AP, Vieira MGS, Cavalcanti ESB, Morais SM. **Avaliação do potencial antioxidante e análise do teor de taninos totais de *Syzygium malaccense***. In: Anais da 58ª Reunião Anual da SBPC - Florianópolis, 2006. [[Link](#)]

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 05/05/2017 | Aceite: 12/10/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Nascimento JEC, Reatgui WS, Araújo LS, Ribeiro MES, Maia DCS, Giacomini LL, Kitagawa RR, Baratto LC. Avaliação do potencial antioxidante e anti-*Helicobacter pylori* in vitro de extratos de plantas medicinais utilizadas popularmente na região amazônica. **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 140-152. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/527>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

# Avaliação psicofarmacológica do óleo essencial de *Piper amplum*

## Psychopharmacology analysis of essential oil *Piper amplum*

DOI 10.5935/2446-4775.20170024

Zimath, Priscila Laiz<sup>1\*</sup>; Ribeiro, Thaís Cecília<sup>1</sup>; Dalmagro, Ana Paula<sup>1</sup>; Santos, Maria Eduarda dos<sup>1</sup>; Gasparetto, Adriana<sup>1</sup>; Cruz, Alexandre Bella<sup>1</sup>; Malheiros, Ângela<sup>1</sup>; Souza, Márcia Maria de<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI, R. Uruguai, 458, Centro, CEP: 88302-202, Itajaí - SC, Brasil.

\*Correspondência: [prizimath@gmail.com](mailto:prizimath@gmail.com)

### Resumo

Espécies do gênero *Piper* são utilizadas na medicina popular e carecem de validação farmacológica. Estudos científicos com a espécie *Piper amplum* são concentrados principalmente nos efeitos antimicrobianos e pouco se sabe sobre suas ações sobre o sistema nervoso central (SNC), apesar da planta ser utilizada de forma etnofarmacológica em processos neurológicos. Portanto, para avaliar os efeitos sobre o SNC, o óleo essencial obtido de *Piper amplum* (OEPA) (50, 100, 150 mg/kg, v.o.) foi administrado em camundongos fêmeas Swiss (25-30 g/ n=8-10 animais) e 60 minutos após os mesmos foram submetidos a testes de: depressão (teste do nado forçado, TNF), deambulação motora (campo aberto, TCA e Rotarod), convulsão e hipnose. Grupos controle-positivo (fármacos usados na terapêutica) e negativo (veículo no qual o OEPA foi dissolvido) foram utilizados nas mesmas condições experimentais. Os resultados demonstraram que o tratamento com OEPA não afetou a deambulação e atividade exploratória dos animais no TCA, assim como não afetou o sistema motor no Rotarod. Não foram detectados efeitos anticonvulsivante, hipnótico e ansiolítico do OEPA, entretanto, verificou-se atividade antidepressiva no TNF nas doses testadas. Diante dos efeitos do OEPA sobre o SNC, pode-se considerar o mesmo como alvo potencial para maiores estudos relacionados a atividade antidepressiva.

**Palavras-chave:** Óleo essencial. Atividade Psicofarmacológica. *Piper amplum*. OEPA.

### Abstract

Species of the genus *Piper* used are in folk medicine and need pharmacological validation. Scientific studies with *Piper amplum* species are mainly concentrated on antimicrobial effects, little known is about their actions on the central nervous system (CNS), although the plant is ethnopharmacological used in neurological processes. Therefore, to evaluate the effects on the CNS, the essential oil obtained from *Piper amplum* (OEPA) (50, 100-150 mg/kg, p.o.) was administered in Swiss female mice (25-30 g/ n=8-10 animals) and 60 minutes after, the same were submitted to tests: depression forced swimming test, FST), motor ambulation (open field, OFT and Rotarod), seizure and hypnosis. Control-positive (drugs used in therapy)

and negative (vehicle in which OEPA was dissolved) control groups were used under the same experimental conditions. The results showed that OEPA treatment did not affect the ambulation and exploratory activity of the animals in the OFT, and did not affect the motor system in Rotarod. No anticonvulsive, hypnotic and anxiolytic effects of OEPA detected were, however, antidepressant activity in TNF at all doses tested. In view of the effects demonstrated by the OEPA on the CNS, it can be considered the same as a potential target for further studies related to antidepressant activity.

**Keywords:** Essential oil. Psychopharmacology activity. *Piper amplum*. OEPA.

---

## Introdução

Na cultura e nos hábitos da população brasileira o uso das plantas medicinais é fundamentado como uma prática tradicional, sendo muitas vezes o único recurso utilizado na atenção à saúde (Veiga, Pinto e Maciel, 2005). O Brasil possui uma grande biodiversidade, considerada uma das maiores no mundo: cerca de 15 a 20% da biodiversidade mundial está concentrada em território brasileiro, o qual é considerado como um berço inesgotável de novas substâncias biologicamente ativas. Ressalta-se que apesar dessa extensa riqueza natural, apenas uma pequena parcela, em torno de 8% da biodiversidade foi estudada até o momento (Barreiro e Bolzani, 2009).

Calixto (2005) apontou que, até o fim do século XX, a falta de estudos e a carente tecnologia disponível impediram a provisão de avaliações de qualidade a respeito da eficácia e segurança de várias plantas utilizadas corriqueiramente pela população. Tendo em vista que as plantas são organismos complexos, apresentando uma variedade de substâncias químicas com características potencialmente tóxicas e irritantes, paliativas e/ou farmacológicas diferentes, exige-se o conhecimento de seus componentes químicos, como um fator fundamental no esclarecimento dos diferentes aspectos relacionados aos casos de intoxicação e ação farmacológica (Souza et al., 2011).

As plantas com propriedades terapêuticas, utilizadas no cuidado da saúde tradicional, constituem uma importante fonte de novos compostos biologicamente ativos, os quais são oriundos, muitas vezes, do extrato ou óleo essencial das mesmas (Tolardo, 2008). Os óleos essenciais são originados do metabolismo secundário das plantas, possuem composição química complexa e estão relacionados com diversas funções necessárias à sobrevivência vegetal (Gonçalves et al., 2003).

A família Piperaceae tem larga distribuição no mundo, sendo composta por 10 gêneros contendo em torno de 2.300 espécies. No Brasil, esta família está representada por cinco gêneros: *Piper*, *Peperomea*, *Potomorphe*, *Ottonia* e *Sarcorrhachis*. O gênero *Piper* possui 700 espécies distribuídas em ambos os hemisférios, normalmente como arbustos ou árvores, com grande importância comercial, econômica e medicinal (Wanke et al., 2007). Também são utilizadas na medicina tradicional chinesa e na América Latina para o tratamento de algumas enfermidades, devido as propriedades biológicas e farmacológicas de compostos presentes no gênero (Ma et al., 2004; Santos et al., 2012).

O gênero *Piper* possui várias espécies com comprovada ação anticonvulsivante em modelos pré-clínicos de convulsão induzida química e eletricamente (Maia, 2016). Piperina, um alcaloide presente no gênero, apresenta efeito anticonvulsivante via mecanismos gabaérgicos e glutamatérgicos (Cruz et al., 2013).

A *Piper methysticum* Forst, popularmente conhecida como Kava-Kava, é utilizada na medicina tradicional há mais 3 mil anos pela sua atividade ansiolítica e antidepressiva (Johnston e Rogers, 2006) e, entre os anos de 1999 a 2002, esteve entre os 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil (Showman et al., 2015).

A *Piper amplum*, conhecida popularmente como "caabepa, jaborandi, murta ou pariparoba", distribui-se geograficamente pelo Brasil nos estados da Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e Santa Catarina (Guimarães e Monteiro, 2006). Estudos fitoquímicos e farmacológicos realizados por Soletti (2015) demonstraram que seu óleo essencial apresenta atividade antifúngica e antimicrobiana. Na medicina popular o óleo essencial da planta é utilizado para distúrbios neurológicos sem a validação científica apropriada, portanto, por pertencer a um gênero no qual há espécies com características farmacológicas importantes e, por ser pouco explorada farmacologicamente, o presente estudo se propôs a avaliar os efeitos centrais do óleo essencial da planta em modelos farmacológicos específicos.

## Materiais e Método

### Material Vegetal

As folhas de *Piper amplum* foram coletadas no município de Blumenau/SC, Brasil (latitude: 26°97'69,66" S, longitude: 49°06'24,31" O e altitude: 200m). Uma exsicata foi identificada pelo botânico André Luís Gasper, e depositada no Herbário Dr. Roberto Miguel Klein da Universidade Regional de Blumenau, sob o número 41606.

As folhas foram secas (119,27g) em sala de secagem com temperatura ambiente e umidade controlada, durante 5 a 7 dias, com o objetivo de minimizar a perda de compostos voláteis. Posteriormente foram trituradas com triturador de plantas.

A extração do óleo essencial de *Piper amplum* foi realizado pelo método de hidrodestilação, utilizando um aparelho do tipo Clevenger, durante um período de quatro horas. O procedimento foi repetido com o mesmo material vegetal por mais quatro horas no dia seguinte. O óleo essencial obtido foi nomeado OEPA (sigla em Português do Brasil), com um rendimento de 0,996%.

### Animais

Para todos os ensaios farmacológicos foram utilizados camundongos Swiss fêmeas pesando aproximadamente 30g. Cada animal foi utilizado apenas uma vez. Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), acondicionados a uma temperatura de  $22 \pm 2$  C° em ciclo claro/escuro de 12 horas, tendo livre acesso a comida e água, exceto durante os procedimentos experimentais. Os animais foram mantidos no laboratório para adaptação por um período de pelo menos uma hora antes do experimento. Todos os protocolos experimentais foram desenvolvidos de acordo com os princípios de ética e bem-estar animal recomendados pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório (SBCASL) e foram aprovados pelo Comitê de Ética de Uso de Animais (CEUA) da UNIVALI, conforme o parecer 041/14. O número de animais ( $n = 8-10$ ) e a intensidade de estímulos nocivos utilizados eram os mínimos necessários para demonstrar os efeitos do tratamento com a planta. As doses utilizadas no estudo foram abaixo do que as que produzem efeitos tóxicos.

## Drogas e tratamentos

Fluoxetina, pentilenotetrazol, fenobarbital e pentobarbital foram adquiridos a partir de Sigma, (St. Louis, EUA). O diazepam foi adquirido pela Cristália Prod. Química Farm. Ltda., São Paulo, Brasil. Estas drogas foram diluídas em solução salina isotônica (0,9% de NaCl), imediatamente antes da administração e foram administradas por via intraperitoneal (i.p.), 30 minutos antes dos testes.

O OEPA (nas concentrações de 50, 100 e 150 mg/kg) foi emulsionado com 2% de Tween 80 (Sigma - EUA) e dissolvido em água destilada, assim como as doses de veículo, e administrado via oral (v.o.) 60 minutos antes dos testes (Clough, 2006). As doses de OEPA foram definidas conforme trabalhos anteriores realizados pelo Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR) da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) (Soletti, 2015; Maia, 2016). Todas as doses foram administradas a uma concentração de 10 mL/kg.

## Teste do campo aberto (TCA)

O aparato usado para os testes com camundongos foi feito de madeira (30 x 30 x 15 cm), com uma frente de vidro para melhor visualização dos animais. O interior do aparato foi subdividido em 9 quadrantes. Grupos de animais pré-selecionados foram tratados com veículo ou OEPA (óleo essencial de *Piper amplum*) (50, 100, e 150 mg/kg, v.o.), administrados oralmente 60 minutos antes do teste. Foram observados os seguintes parâmetros: número de cruzamentos de quadrante (crossing) e número de tentativas de levantar o corpo sobre as patas traseiras (*rearing*) (Oliveira et al., 2006). O tempo de observação foi de 6 minutos.

## Rotarod

Neste teste, os animais foram pré-selecionados numa sessão de treino 24h antes do ensaio, com base na sua capacidade de permanecer na barra giratória (a 12 rpm) durante 60 segundos. Grupos de animais pré-selecionados foram tratados com veículo ou OEPA (50, 100, e 150 mg/kg, v.o.). Uma hora após o tratamento, os animais foram colocados com todas as quatro patas sobre a barra, o número de quedas e o tempo em que o animal permanecia na barra giratória foi cronometrado. O tempo máximo permitido foi de 60 segundos (Dunham e Miya, 1957).

## Teste de natação forçada (TNF)

O TNF, conforme descrito por Porsolt, Bertin e Jalfre (1977), foi realizado para investigação do efeito tipo-antidepressivo. Dois grupos controles foram testados: positivo (fluoxetina 20 mg/kg, i.p.) e negativo (veículo, v.o.). Doses de OEPA foram administradas oralmente 60 minutos antes dos testes. Os animais foram então colocados individualmente num tanque de vidro, 25 cm de altura e 10 cm de diâmetro, que estava cheio com água a uma temperatura de 24 a 25 °C. Os animais foram mantidos no tanque durante 6 minutos. O tempo de imobilidade dos animais foi usado como parâmetro, comportamento este, que indica o estado de desesperança do animal após perceber que a fuga do recipiente não seria possível (Holzmann et al., 2015).

## Modelo do sono induzido por barbitúricos (MSB)

Para investigação de um possível efeito hipnótico da planta em estudo, foi utilizado o modelo de sono induzido por barbitúricos (MSB) conforme descrito por Devi et al. (2003) com pequenas modificações. Após 60 minutos dos tratamentos foi administrado pentobarbital (50 mg/kg, i.p.). Imediatamente os animais foram

colocados individualmente sob funis de vidro. A latência para o sono e o tempo total de sono foram cronometrados e representados respectivamente pela perda e recuperação do reflexo postural (Devi et al., 2003; Franco et al., 2005). Nesse teste foi utilizado o diazepam (2mg/kg, via i.p.) como controle positivo.

### Convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ)

Para avaliar a atividade anticonvulsivante do extrato da planta, foi utilizado o modelo de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ), conforme descrito por Kasture, Kasture e Chopde (2002). Após 60 min dos tratamentos, os animais receberam PTZ (100 mg/kg, i.p.). Imediatamente após a administração do PTZ, os animais foram colocados sob funis de vidro e observados num período de 60 min, para verificação do tempo de latência para primeira crise convulsiva, tipo de crise convulsiva e óbitos (Kasture, Kasture e Chopde, 2002). Nesse teste foi utilizado o fenobarbital (50 mg/kg, i.p.) como controle positivo.

### Análise estatística

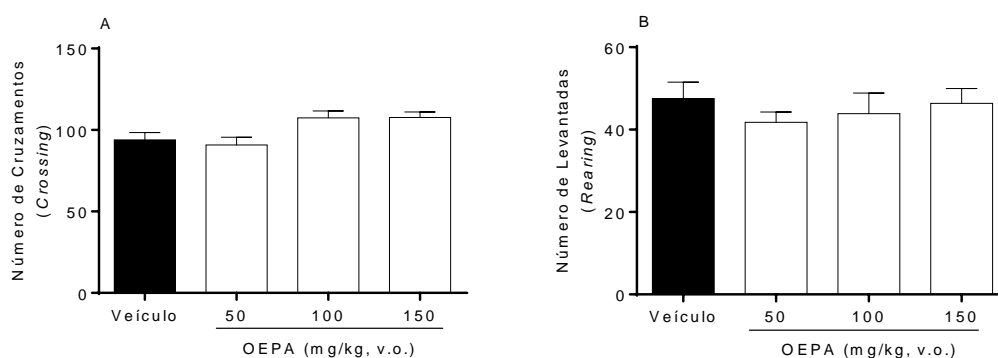
Foi utilizado o software GraphPad® versão 6.0 e Microsoft Excel® 2013 para tratamento dos dados. Os resultados obtidos foram avaliados estatisticamente através da análise de variância de uma ou duas vias (ANOVA), quando aplicável, seguido do Teste de Tukey. Os dados foram apresentados como médias, seguidos do erro padrão médio (EPM). Foram considerados significativos os resultados com  $p < 0,05$  (Herrera-Ruiz et al., 2006).

## Resultados

### Avaliação do efeito do OEPA sobre a deambulação dos animais através do TCA e da capacidade motora pelo teste do Rotarod

A FIGURA 1 mostra o efeito do tratamento dos animais com OEPA (50, 100 e 150 mg/kg), administrados por via oral no teste do campo aberto. Observa-se que o tratamento não promoveu alteração nos parâmetros do teste, não havendo diferença entre o número de cruzamentos (crossing) (A) ( $F(3,27) = 4.28$ ) e comportamento exploratório, caracterizado pelo número de levantadas (rearing) (B) ( $F(3,27) = 0.46$ ) entre os grupos.

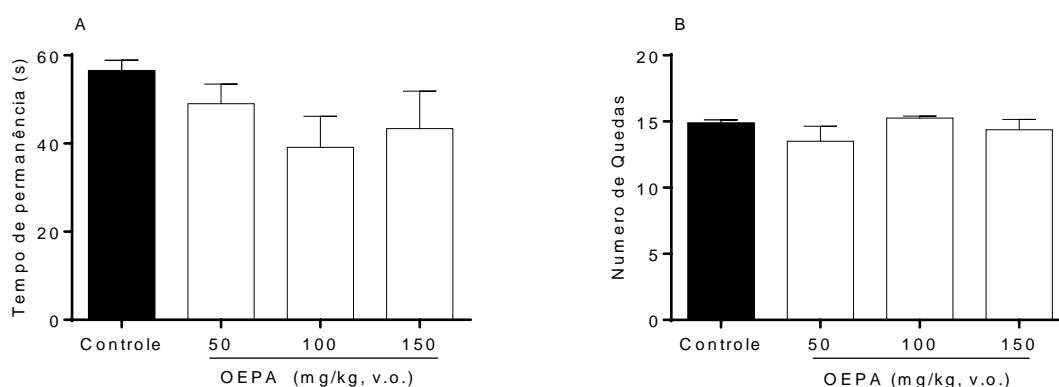
FIGURA 1: Efeito da administração do OEPA (50, 100, 150 mg/kg, v.o sobre os parâmetros comportamentais de camundongos submetidos ao TCA. (A) - número de cruzamentos (crossing) e (B) - número de atividade exploratória (rearing) (B). Cada coluna representa a média de 8-10 animais e as barras verticais indicam os EPMs. Os dados foram submetidos à análise de variância ANOVA seguido pelo teste de Tukey.





A **FIGURA 2** (A/B) mostra o efeito do tratamento dos animais com OEPA (50, 100 e 150 mg/kg), administrados por via oral no teste do Rotarod. O tempo de permanência dos animais no aparato durante o teste (A) apresentou perfil adequado, não havendo diferença significativa quando comparado com o grupo controle negativo ( $F(3,30) = 1.79$ ) assim como o número de quedas (B) ( $F(3,30) = 1.26$ ). Os resultados encontrados no teste do Rotarod sugerem que a coordenação motora dos animais não foi prejudicada.

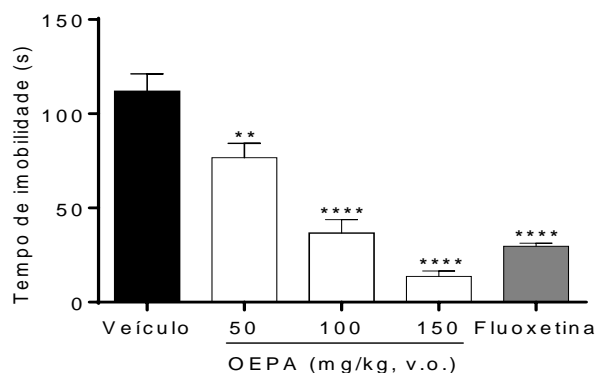
**FIGURA 2:** Efeito da administração do OEPA (50, 100, 150 mg/kg, v.o.), administrado em camundongos e submetidos no teste do Rotarod. Tempo de permanência dos animais no aparato (A) e número de quedas dos animais (B). Cada coluna representa a média de 8-10 animais e as barras verticais indicam os EPMS. Os dados foram submetidos à análise de variância ANOVA seguido pelo teste de Tukey.



#### Avaliação do efeito OEPA sobre a depressão dos animais através do TNF

No TNF, apresentado na **FIGURA 3**, demonstra que o OEPA, na dose de 100 e 150 mg/kg, promoveu excelente mudança no padrão comportamental de imobilidade dos animais comparado com o controle negativo (veículo) ( $F(4,36) = 37.55$   $p < 0,0001$ ). No mesmo parâmetro observado, a fluoxetina (20 mg/kg, via i.p.), administrada como controle positivo, também exibiu efeito antidepressivo comparado com o controle negativo ( $F(4,36) = 37.55$   $p < 0,0001$ ).

**FIGURA 3:** Efeito da administração do OEPA (50, 100, 150 mg/kg, v.o) e fluoxetina (20 mg/kg, i.p.), administrados em camundongos submetidos no TNF. Cada coluna representa a média de 8-10 animais e as barras verticais indicam os EPMS. Os dados foram submetidos à análise de variância ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Os asteriscos indicam diferença significativa comparadas com o grupo controle (veículo). \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ .

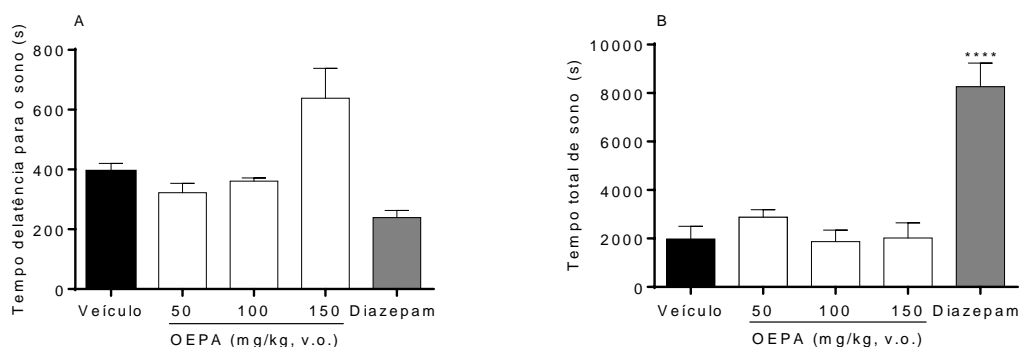


### Avaliação do efeito do OEPA sobre o sono induzido por barbitúricos (MSB)

Os resultados representados na **FIGURA 4** demonstram que o tratamento dos animais com OEPA, em todas as doses testadas, não promoveu redução do tempo de latência para o sono (**FIGURA 4A**) ( $F(4,33) = 10.60$ ), quando comparado com o grupo controle negativo (veículo).

No mesmo experimento verificou-se que o tempo total de sono (**FIGURA 4B**) não sofreu alteração ( $F(4,33) = 20.28$ ), quando comparado com o grupo controle negativo (veículo). Em adição observou-se também que, conforme esperado, o tratamento dos animais com diazepam (1 mg/kg, i.p.) promoveu aumento significativo no tempo total de sono ( $F(4,33) = 20.28$ ,  $p < 0,0001$ ) quando comparado com o controle negativo (veículo), produzindo seu característico efeito hipnótico.

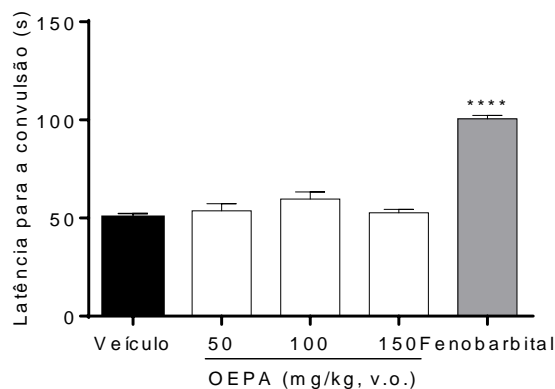
**FIGURA 4:** Efeito da administração de OEPA (50, 100, 150 mg/kg) e diazepam (1 mg/kg), administrados pela via oral e intraperitoneal, respectivamente em animais submetidos ao MSB. (A) - latência para o sono, (B)- tempo total de sono. Cada coluna representa a média de 8-10 animais e as barras verticais indicam os EPMS. Os dados foram submetidos à análise de variância ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Asteriscos denotam diferenças significativas (\*\*\*\* $p < 0,001$ ) comparado ao veículo.



### Avaliação do efeito do OEPA sobre a convulsão induzida por PTZ

Procedeu-se a investigação da propriedade anticonvulsivante avaliando o efeito do OEPA no modelo de antagonismo da convulsão induzida por Pentilenotetrazol (PTZ) (**FIGURA 5**). Neste modelo os animais que receberam tratamento com OEPA não apresentaram aumento significativo da latência para a primeira crise convulsiva ( $F(4,33) = 78.61$ ), quando comparado com os animais tratados com o veículo. Além disso, o tratamento não protegeu os animais contra a letalidade induzida pelo PTZ, uma vez que os animais não sobreviveram às crises tônicas induzidas pelo PTZ (resultados não mostrados). O fenobarbital, utilizado como controle positivo, apresentou efeito anticonvulsivante ( $F(4,33) = 78.61$ ,  $p < 0,0001$ ), aumentando significativamente a latência para a convulsão, quando comparado com o veículo.

**FIGURA 5:** Efeito da administração do OEPA (50, 100, 150 mg/kg, v.o.) e fenobarbital (50 mg/kg, i.p.), administrados a camundongos submetidos ao MSB. Cada coluna representa a média de 8-10 animais e as barras verticais indicam os EPMS. Os dados foram submetidos à análise de variância ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Asteriscos denotam diferenças significativas ( $***p<0.001$ ) comparado ao veículo.



## Discussão

Compostos biologicamente ativos de plantas medicinais, como extratos e óleos essenciais, são citados frequentemente como uma fonte potencial de novas drogas, incluindo para desordens do SNC. Óleos essenciais são compostos orgânicos do material vegetal, constituídos principalmente de monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanoides, ésteres e outras substâncias de baixo peso molecular. São muito utilizados etnofarmacologicamente como agentes para aromaterapia, restauração do bem-estar emocional, antidepressivos, ansiolíticos e para a diminuição dos quadros de estresse; e topicamente pelas propriedades antibióticas e antivirais (Setzer, 2009; Cooke e Ernst, 2000).

Estudos prévios realizados pelo grupo de pesquisa NIQFAR/UNIVALI reportam o perfil fitoquímico do OEPA, sendo que aproximadamente 48% é constituído por isômeros trans-dihidroagarofurano e 4-epi-cis-dihidroagarofurano. Outros compostos identificados foram  $\gamma$ -eudesmol (7.64 a 11.65%),  $\beta$ -cariofileno (5.94 a 8.69%), elemol (5.89 a 9.15%),  $\alpha$ -pineno (2.63 a 5.43%) e canfeno (2.16 a 4.55%) (Soletti, 2015).

Extratos e óleos essenciais de espécies de gênero *Piper* possuem atividades psicofarmacológicas muito bem descritas, além do uso popular já empregado. Na medicina africana, o chá das folhas de *P. amalago* é utilizado para sintomas de epilepsia, ansiedade, estresse e também para manutenção do sono, devido suas propriedades sedativas (Arvigo e Balick, 1998; Bourbonnais-Spear et al., 2005; Coe, 2008). *Piper methysticum*, conhecida popularmente como kava-kava, é descrita como efetivo agente ansiolítico, e utilizada no tratamento de ansiedade generalizada. Recentemente, estudos comprovaram sua efetividade para tratamento de distúrbios do SNC, como o estresse e depressão, sendo que muitas vezes a kava-kava é retratada como análogo "natural" de ansiolíticos e antidepressivos industrializados (Showman et al., 2015).

Além de usos já comprovados em humanos com espécies do gênero, também existem vários estudos comprovando atividades psicofarmacológicas *in vivo*, em roedores. *Piper tuberculatum*, por exemplo, apresentou atividade tipo-antidepressiva e ansiolítica em ratos (Felipe et al., 2007). Tankam e Ito (2013) descreveram que ao utilizar por inalação o óleo essencial de *Piper guinnense* em camundongos, observou-se um efeito sedativo, ansiolítico, tranquilizante e anticonvulsivante. *Piper longum* demonstrou atividades

anticonvulsivantes no modelo de PTZ, possivelmente através de mecanismos GABAérgico (Juvekar, Kulkarni e Juvekar, 2008).

Devido as atividades farmacológicas relacionadas ao SNC descritas anteriormente, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do óleo essencial de *Piper amplum* administrados oralmente em animais, os quais foram submetidos a testes e modelos específicos, utilizados para o *screening* de substâncias psicoativas.

O teste do campo aberto (TCA) foi utilizado para avaliar se o OEPA afeta o sistema motor do animal (Saudou et al., 1994), pois o cruzamento de linhas e o número de levantadas estão relacionados a uma coordenação motora eficaz, além da capacidade exploratória do animal. O teste possibilita excluir o viés da capacidade motora, pois se a droga utilizada afeta o movimento, pode interferir e mascarar resultados em outros aparatos (Gomes et al., 2010), gerando resultados falso-negativos (em caso de drogas psicodpressoras) ou falso-positivos (drogas psicoestimulantes). Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que o OEPA não exerceu efeitos sobre o sistema motor do animal nas doses administradas, quando comparado com o veículo.

Estes resultados observados no TCA corroboram com os observados no teste Rotarod. Trata-se de um clássico modelo animal utilizado para avaliar bloqueio neuromuscular periférico e da coordenação motora dos animais (Dunham e Miya, 1957) promovida por agentes como os benzodiazepínicos e anestésicos (Pultrini, Galindo e Costa, 2006). Para eliminar a possível interferência da substância administrada sob a coordenação motora, a performance dos animais tratados e testados na barra rotativa do Rotarod deve mostrar-se semelhante ao do grupo controle (Blanco et al., 2009). Em nossos estudos, o tempo de permanência no aparato não foi diminuído com a administração das três doses do OEPA (50, 100 e 150 mg/kg).

Com o intuito de verificar um possível efeito depressor do SNC, utilizou-se o modelo de sono induzido por barbitúrico. Os barbitúricos apresentam suas ações farmacológicas através da interação com receptores GABA, ou seja, prolongam e potencializam a ação do GABA nos receptores GABA<sub>A</sub>, os quais estão presentes nas membranas neuronais do SNC (Loscher e Rogawski, 2012). O modelo de sono induzido por barbitúrico é amplamente utilizado para a avaliação comportamental da insônia, na qual avalia-se a latência para o sono e o tempo total de sono. Já foi relatada atividade hipnótica e sedativa em espécies do gênero *Piper* (Tankam e Ito, 2013), porém, o OEPA não apresentou resultado significativo em todas as doses testadas.

Em contrapartida a demais estudos (Tankam e Ito, 2013), o resultado aqui observado para o modelo de sono induzido por barbitúrico, pode ser explicado pelo fato de que plantas medicinais apresentam variações no conteúdo e na proporção de metabólitos secundários, os quais são responsáveis pelas atividades biológicas. Além disso, a sazonalidade influencia quantitativamente as classes de substâncias identificadas, portanto, principalmente ao estudar óleos essenciais, a atividade biológica pode variar até mesmo numa mesma espécie (Gobbo-Neto e Lopes, 2007; Soletti, 2015).

A atividade anticonvulsivante de OEPA foi avaliada através das crises convulsivas induzidas quimicamente por PTZ, um convulsivante clássico, amplamente utilizado em triagens pré-clínicas na busca de novas abordagens terapêuticas. O PTZ exerce sua atividade convulsivante através da inibição dos canais de cloreto associado aos receptores GABA<sub>A</sub>. Podendo ser utilizado para a pesquisa em tipos específicos de crises convulsivas, como as generalizadas do tipo de ausência ou mioclônicas como as crises tônico-clônicas

(Oliveira et al., 2016). Os resultados obtidos nesse trabalho demonstram que o OEPA não foi capaz de aumentar o tempo de latência para a crise convulsiva no teste do PTZ quando comparado com o grupo veículo.

A propriedade farmacológica avaliada nesse estudo e com resultados muito promissores, foi o efeito tipo-antidepressivo. A utilização de óleos essenciais na terapêutica da depressão como terapia alternativa ou complementar tem sido uma constante nos últimos anos (Fišler e Quante, 2014; Perry e Perry, 2006; Yil et al., 2013; Yim et al., 2009); e os efeitos antidepressivos de óleos essenciais têm sido validados em vários modelos farmacológicos de depressão, como por exemplo o teste do nado forçado (Metha et al., 2013).

O teste de natação forçada (TNF) é o teste farmacológico mais utilizado na pesquisa para avaliar compostos com potencial antidepressivo em roedores (Silva et al., 2007). Quando os animais são expostos ao TNF eles geralmente exibem uma postura imóvel que é considerado reflexo de um estado de “desespero comportamental”, no pressuposto de que os animais perderam a esperança de escapar (Porsolt, Bertin e Jalfre, 1977). Portanto, a exposição ao estresse de nadar produz uma mudança de comportamento que é tido como um fenótipo comportamental semelhante ao da depressão (Valvassori et al., 2013). Está bem estabelecido que tratamento subagudo com a maioria das classes de antidepressivos, incluindo inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina (IRSN), tricíclicos antidepressivos (ADT) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) reduzem o tempo de imobilidade no TNF (Guan et al., 2014).

Na literatura científica não existem publicações sobre atividade biológica de óleos essenciais de *P. amplum*. Destaca-se então a relevância desta pesquisa, a qual apresentou excelente atividade tipo-antidepressiva frente ao teste da natação forçada, sem causar interferência no sistema motor dos animais. Sugere-se que, para futuros trabalhos, faz-se necessária a identificação dos compostos majoritários que compõe o óleo essencial de *P. amplum*, que provavelmente são responsáveis por tal atividade, de forma isolada ou em sinergia.

## Conclusão

Os resultados obtidos a partir do óleo essencial de *P. amplum* apontam para uma atividade tipo-antidepressiva, e faz-se necessária a análise química dos componentes deste óleo para concluir quais componentes possivelmente são responsáveis por esta atividade. Ressalta-se ainda que o mesmo não interferiu na capacidade exploratória ou mobilidade dos animais, além de não exercer atividade hipnótica, sedativa ou anticonvulsivante. Outros experimentos são necessários para investigar quais os mecanismos de ação pelo qual o óleo essencial de *P. amplum* promove o efeito tipo- antidepressivo.

## Agradecimentos

Agradecemos a Uniedu/Fundes pela concessão da bolsa de pesquisa, a qual possibilitou a realização da pesquisa.

## Referências

Arvigo R, Balick M. **Rainforest Remedies One hundred healing herbs of Belize**. 2ª ed., Lotus Press, Twin Lakes, WI, 1998. ISBN-10: 0914955136. [\[Link\]](#)

Barreiro EJ, Bolzani VS. Biodiversidade: Fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Quim Nova**. São Paulo. 2009; 32(3): 679-688. ISSN 1678-7064. [\[CrossRef\]](#).

Blanco MM, Costa CARA, Fraire AO, Santos JG, Costa M. Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. **Phytomed**. 2009; 16 (1): 265-270. e-ISSN: 1618-095X. [\[CrossRef\]](#).

Bourbonnais-Spear N, Awad R, Maquin P, Cal V, Vindas PS, Poveda L, et al. Plant use by the Q'eqchi' Maya of Belize in ethnopsychiatry and neurological pathology. **Econom Bot**. 2005; 59 (1): 326-336. ISSN: 1874-9364. [\[CrossRef\]](#).

Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. **J Ethnopharmac**. 2005; 100 (12): 131 - 134. ISSN: 0378-8741. [\[CrossRef\]](#).

Clough G. **The animal house: design, equipment and environmental control**. In: Poole T. The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals. 7th ed. British: Blackwell Science. 2006; 1: 97-136. 848p. ISBN: 978-1-4051-7523-4. [\[Link\]](#).

Coe FG. Rama midwifery in eastern Nicaragua. **J Ethnopharmac**. 2008; 117 (1): 136-157. ISSN: 0378-8741. [\[CrossRef\]](#).

Cooke B, Ernst E. Aromatherapy: a systematic review. **Br J of Gen Pract**. 2000; 50 (1): 493-496. [\[PubMed\]](#).

Cruz GM, Felipe CF, Scorza FA, Costa MA, Tavares AF, Menezes ML, et al. Piperine decreases pilocarpine-induced convulsions by GABAergic mechanisms. **Pharmac Biochem Beh**. 2013; 104 (1): 144-153. [\[CrossRef\]](#).

Devi KP, Sreepriya M, Devaki T, Balakrishna K. Antinociceptive and hypnotic effects of *Premna tomentosa* L. (Verbenaceae) in experimental animals. **Biochem Beh**. 2003; 75 (1): 261-264. [\[PubMed\]](#).

Dunham NW, Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **J Am Pharmac Ass**. 1957; 26 (1): 208-210. [\[CrossRef\]](#).

Franco CI, Morais, LC, Quintans-Júnior LJ, Almeida RN, Antonioli AR. CNS pharmacological effects of the hydroalcoholic extract of *Sida cordifolia* L. leaves. **J Ethnopharm**. 2005; 98 (3): 275-279. [\[CrossRef\]](#).

Felipe FCB, Sousa Filho JT, Souza LEO, Silveira JA, Uchoa DEA, Silveira ER, et al. Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice. **Phytomed**. 2007; 14 (1): 605-612. [\[CrossRef\]](#).

Fißler M, Quante A. A case series on the use of lavender oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety. **Comp Ther Med**. 2014; 22 (1): 63-69. [\[CrossRef\]](#).

Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas Medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Quím Nova**. 2007; 30 (2): 374-381. [[CrossRef](#)].

Gomes PB, Feitosa ML, Silva MIG, Noronha EC, Moura BL, Venâncio ET, et al. Anxiolytic-like effect of the monoterpene 1,4-cineole in mice. **Pharmac Biochem Behav**. 2010; 96 (1): 287-293. [[CrossRef](#)].

Gonçalves LA, Barbosa LCA, Azevedo AA, Casali VWD, Nascimento EA. Produção e composição do óleo essencial de alfavaquinha (*Ocimum selloi* Benth.) em resposta a dois níveis de radiação solar. **Rev Bras PI Med**. 2003; 6 (1): 8-14. [[ResearchGate](#)].

Guan X, Shao F, Xie X, Chen L, Wang W. Effects of aspirin on immobile behavior and endocrine and immune changes in the forced swimming test: Comparison to fluoxetine and imipramine. **Pharm Biochem Behav**. 2014; 124 (1): 361-366. [[CrossRef](#)].

Guimarães EF, Monteiro D. Piperaceae na reserva biológica de Poço das Antas, Silva Jardim, Rio de Janeiro, Brasil. **Rodrig**. 2006; 57 (1): 567-587. [[Link](#)].

Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer JE, Lima TCM, Avilés-Montes D, Pérez-García D, González-Cortazar M, et al. Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from *Galphimia glauca*. **Phytomed**. 2006; 13 (1): 23-28. [[CrossRef](#)].

Holzmann I, Silva LM, Silva CJA, Steimbach VM, Souza MM. Antidepressant-like effect of quercetin in bulbectomized mice and involvement of the antioxidant defenses, and the glutamatergic and oxidonitric pathways. **Pharmac Biochem Behav**. 2015; 136 (1): 55-63. [[CrossRef](#)].

Johnston E, Rogers H. **Hawaiian 'Awa**: Views of an ethnobotanical treasure. Hilo, Hawaii: Association for Hawaiian 'Awa, pp. 1–7, 30–63, 2006. [[Link](#)].

Juvekar MR, Kulkarni MP, Juvekar AR. Anti-stress, nootropic and anticonvulsant potential of fruit extracts of *Piper longum* L. **PI Méd**. 2008; 74 (9): 74-88. [[CrossRef](#)].

Kasture VS, Kasture SB, Chopde CT. Anticonvulsive activity of Buteamonosperma flowers in laboratory animals. **Pharm Biochem Behav**. 2002; 72 (1): 965-972. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Loscher W, Rogawski M. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. **Epilep**. 2012; 53 (8): 12–25. [[CrossRef](#)].

Ma J, Jones SH, Marshall R, Johnson RK, Hecht SM. A DNA-damaging oxoaporphine alkaloid from *Piper caninum*. **J Nat Prod**. 2004; 67 (7): 1162-1164. [[CrossRef](#)].

Maia MA. **Avaliação das propriedades psicofarmacológicas do extrato etanólico obtido das folhas de *Piper cernuum*: ênfase na atividade antidepressiva**. Itajaí; 2016. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas], Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI.

Metha AK, Halder S, Khanna N, Tandon OP, Sharma KK. The effect of the essential oil of *Eugenia caryophyllata* in animal models of depression and locomotor activity. **Nutr Neurosci**. 2013; 16 (5): 233-238. [[CrossRef](#)].

Oliveira CC, Oliveira CV, Grigoletto J, Ribeiro LR, Funck VR, Grauncke AC, et al. Anticonvulsant activity of  $\beta$ -caryophyllene against pentylenetetrazol-induced seizures. **Epilepsy Behav.** 2016; 56 (1): 26-31. [[CrossRef](#)].

Oliveira L, Cunha AOS, Mortari MR, Coimbra NC, Santos WF. Cataleptic activity of the denatured venom of the social wasp *Agelaia vicina* (Hymenoptera, Vespidae) in *Rattus norvegicus* (Rodentia, Muridae). **Prog Neuropsych Bio Psych.** 2006; 30 (1): 198-203. [[CrossRef](#)].

Perry N, Perry E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders: clinical and neuropharmacological perspectives. **CNS Drugs.** 2006; 20 (4): 257-280. [[PubMed](#)].

Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch Int Pharmacodyn Ther.** 1977; 229 (1): 327–336. [[PubMed](#)].

Pultrini AM, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. **Life Sci.** 2006; 78 (1): 1720-1725. [[CrossRef](#)].

Santos TG, Rebelo RA, Dalmarco EM, Guedes A, Gasper AL, Bella-Cruz A, et al. Composição química e avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial das folhas de *Piper malacophyllum* (C. Presl.) C. DC.. **Quím Nova.** 2012; 35 (3): 477-481. [[CrossRef](#)].

Saudou F, Ait Amara D, Dierich A, Lemeur M, Ramboz S, Segu L. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1b receptor. **Sci.** 1994; 265 (1): 1875-1878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Setzer WN. Essential oils and anxiolytic aromatherapy. **Nat Prod Commun.** 2009; 4 (9): 1305-1316. [[PubMed](#)].

Showman AF, Baker JD, Linares C, Naeole CK, Borris R, Johnston E, et al. Contemporary Pacific and Western perspectives on `awa (*Piper methysticum*) toxicology. **Fitoterapia.** 2015; 100 (1): 56–67. [[CrossRef](#)].

Silva MIG, Aquino Neto MR, Teixeira Neto PF, Moura BA, Doamaral JF, De Souza DP, et al. Central nervous system activity of acute administration of isopulegol in mice. **Pharm Biochem Beh.** 2007; 88 (1): 141-147. [[CrossRef](#)].

Soletti AG. **Efeitos da sazonalidade sobre a composição química, potencial antimicrobiano, citotóxico e mutagênico dos óleos essenciais e frações diclorometano e acetato de etila de *Piper amplum* e *Piper cernuum*.** Itajaí; 2015. Tese de Doutorado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade do Vale do itajaí, UNIVALI. [[Link](#)].

Souza FC, Oliveira ENA, Santos DC, Oliveira FAA. Uso de plantas medicinais (fitoterápicos) por mulheres da cidade de Icó-CE. **R Bio Far.** 2011; 5 (1): 161-170. [[Link](#)].

Tankam JM, Ito M. Inhalation of the essential oil of *Piper guineense* from cameroon shows sedative and anxiolytic-like effects in mice. **Bio Pharm Bull.** 2013; 36 (10): 1608-1614. [[PubMed](#)].



Tolardo R. **Avaliação farmacológica dos efeitos da *Hedyosmum brasiliense* miq. sobre o sistema nervoso central**. Itajaí; 2008. Doutorado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade do Vale do itajaí, UNIVALI. [\[Link\]](#).

Valvassori SS, Bundi J, Varela RB, Quevedo J. Antidepressant-like effects of fractions, essential oil, carnosol and betulinic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. **R Bras Psiq.** 2013; 2 (1): 121-131. [\[CrossRef\]](#).

Veiga JVF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? **Quím Nova.** 2005; 28 (3): 529-538. [\[CrossRef\]](#).

Wanke S, Jaramillo MA, Borsch T, Samain MS, Quandt D, Neinhuis C. Evolution of Piperales-matK gene and trnK intron sequence data reveal lineage specific resolution contrast. **Mol Phylogenet Evol.** 2006; 42 (2): 477-497. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Yil LT, Li J, Geng D, Liu BB, Fu Y, Tu JQ, et al. Essential oil of *Perilla frutescens*-induced change in hippocampal expression of brain-derived neurotrophic factor in chronic unpredictable mild stress in mice. **J Ethnopharmacol.** 2013; 147 (1): 245-253. [\[CrossRef\]](#).

Yim VW, Ng AK, Tsang HW, Leung AYA. **Altern Complement Med.** 2009; 15 (2): 187-195. [\[CrossRef\]](#).

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 04/05/2017 | Aceite: 13/11/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Zimath PL, Ribeiro TC, Dalmagro AP, Santos ME, Gasparetto A, Cruz AB, Malheiros A, Souza MM. Avaliação psicofarmacológica do óleo essencial de *Piper amplum*. **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 153-166. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/526>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

# Controle alternativo de *Colletotrichum musae* com extrato de mil folhas

## Alternative control of *Colletotrichum musae* with extract of yarrow

DOI 10.5935/2446-4775.20170025

Figueiredo, Yasmim F.<sup>1\*</sup>; Altoé, Luciana S.<sup>2</sup>; Gonçalves, Lucas C.<sup>3</sup>; Rodriguez, Gabriel A. A.<sup>4</sup>; Silva, Marcelo B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Lavras, Programa de Pós-graduação em Fitopatologia, Departamento de Fitopatologia, Lavras, CEP: 37200-000, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Viçosa, Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural, Departamento de Biologia Geral, Viçosa, CEP: 36570-900, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Universitário Norte do Espírito Santo, Departamento de Ciências Agrárias e Biológica, Laboratório de Fitopatologia, São Mateus, CEP: 29932-540, ES, Brasil.

<sup>4</sup>Empresa Usina Magdalena S.A., Departamento de Manejo Integrado de Plagas, Laboratório de Microbiologia, Escuintla, Guatemala.

\*Correspondência: [yasmim\\_f@hotmail.com](mailto:yasmim_f@hotmail.com)

### Resumo

Extratos de planta de mil folhas (*Achillea millefolium* L.), podem auxiliar no controle de doenças de pós-colheita da banana (*Musa* sp.), como a antracnose (*Colletotrichum musae* B. & M.A.C.). O objetivo deste trabalho foi avaliar a inibição de crescimento do fungo por frações dos extratos de distintas partes da planta em diferentes meses de colheita. O material colhido foi separado, secado e triturado, realizando-se a extração etanólica pela técnica de maceração. Após a obtenção do extrato, este foi seco, dissolvido em Dimetilsulfóxido e vertido em meio BDA fundente. Os tratamentos foram feitos em triplicata, sendo avaliado o crescimento radial do fungo após 5 dias em BOD (25°C). Ocorreu a redução de crescimento do fungo, quando comparadas com a testemunha, obtendo os melhores resultados nas frações mais polares e as partes mais ativas foram as flores. A constância da atividade, observada nas diferentes partes da planta, é um indicativo do potencial do extrato da planta no controle da antracnose da banana.

**Palavras-chave:** Controle alternativo. Inibição micelial. Pós-colheita. Banana.

### Abstract

Plant extracts such as yarrow (*Achillea millefolium* L.), can help control of post-harvest diseases in Banana (*Musa* sp.), such as anthracnose (*Colletotrichum musae* B. & M.A.C.). The objective of this study was to evaluate the inhibition of fungal growth by fractions of different parts of the plant extracts in different months of harvest. The material collected was, separated, dried, crushed and held the ethanol extraction by maceration technique. After obtaining the extract, this was dried, dissolved in dimethylsulfoxide and poured

on PDA medium flux. Treatments performed were in triplicate and evaluated the radial growth of the fungus after 5 days under growth chamber (25 ° C). There was a growth reduction of the fungus, compared to the control, obtaining the best results in the polar fractions and the most active parts were the flowers. The constancy of the activity observed in different parts of the plant is indicative of the plant extract potential in controlling anthracnose of banana.

**Keywords:** Alternative control. Mycelial inhibition. Post-harvest. Banana.

---

## Introdução

O Brasil é o terceiro maior produtor mundial de frutas com 5,3 % da produção, apenas atrás da China (29,4 %) e Índia (9,4 %). A produção de frutas é absorvida principalmente pelo mercado interno (SEAB, 2015). O cultivo das frutas envolve principalmente: banana, maçã, uva, melão e frutas tropicais, sendo a banana a fruta mais cultivada e plantada no território brasileiro (SEAB, 2015), e esta produção tende a aumentar com o aumento de produtividade das áreas e da demanda. A produção de 2014-2015 foi de 7,2 milhões de toneladas e a previsão para a safra 2023/24 será de 7,8 milhões de toneladas (FAO, 2015).

A banana é a fruta mais produzida e consumida no mundo, apresenta assim grande importância no mercado internacional de frutas (SEAB, 2015). A produção de banana é a mais difundida pelo Brasil em relação às outras frutas, pois há plantações em todos os estados, e a área plantada tende a aumentar 2,3% até 2023 (MAPA, 2013). No entanto, a conservação dos frutos na pós-colheita é o grande desafio da produção nacional, existem diferentes fatores biótico e abiótico que diminuem a qualidade do fruto, trazendo prejuízos para a venda (Lichtemberg e Lichtemberg, 2011).

A baixa qualidade da banana é causada principalmente durante o período de pós-colheita, por práticas de manejo inadequadas e a atuação de microrganismos, que aceleram o amadurecimento dos frutos e aumentam a porcentagem de perda do fruto (Lichtemberg e Lichtemberg, 2011). A antracnose, causada por *Colletotrichum musae* (Berk e Cutis) von Arx, destaca-se como uma das principais doenças de pós-colheita da banana, causando até 90% de perda de frutos (Tatagiba et al., 2002).

O uso de fungicidas é um dos tratamentos mais utilizados em pós-colheita de bananas (Negreiros et al., 2013). O uso intensivo e indiscriminado de defensivos agrícolas tem causado diversos problemas e um deles é a resistência de fitopatógenos a certos defensivos, fazendo com que a exploração da atividade biológica de compostos de plantas pode constituir uma opção para reduzir o uso de defensivos (Franzener et al., 2003). Sendo os extratos vegetais eficientes para serem usados como alternativas de controle de fitopatogênicos (Silva et al., 2012).

*Achillea millefolium* L., tem como nome comum mil-folhas, é uma espécie pertencente à família *Asteraceae*, originária da Europa e amplamente cultivada em todo o Brasil. Planta perene, herbácea, rizomatosa, empregada na medicina caseira como anti-inflamatória, cicatrizante e internamente contra infecção das vias respiratórias, por ser uma planta aromática (Souza et al., 2005). Já foi comprovada a potencialidade de inibição fungicida desta espécie por meio de inibição de crescimento micelial do *C. musae* com extrato etanólico de *A. millefolium*, no qual foram encontrados compostos fenólicos, taninos, flavonóides e cumarinas (Peres et al., 2009).

O objetivo deste trabalho foi conhecer a relação entre a inibição de crescimento de *Colletotrichum musae* por frações dos extratos de diferentes partes da planta de diferentes meses de colheita de *A. Millefolium*.

## Material e Métodos

As partes aéreas das plantas (flores, folhas e ramos) foram coletadas mensalmente, de novembro de 2011 a julho de 2012, em uma área de cultivo orgânico da Escola Nova Esperança, no município de São Mateus – ES. Todos os materiais vegetais foram coletados ao amanhecer e, após a coleta, cada parte da planta foi lavada utilizando-se água, secagem em estufa, com temperatura aproximada de 40°C e, posteriormente, triturada com o auxílio de um moinho de facas (Marconi® - Modelo 340). As amostras moídas foram armazenadas em saco plástico sobre refrigeração e ao abrigo de luz. Os reagentes utilizados foram de grau analítico (Merck): etanol e hexano. A água utilizada no preparo das soluções e limpeza das vidrarias foi de origem de filtro de osmose reversa (Permutation®). Foram obtidos 27 extratos etanólicos a partir da dissolução de cada amostra de 50 g do pulverizado em 200 mL de etanol PA, utilizando a técnica de maceração. Posteriormente, fez-se a filtração a vácuo e o extrato bruto da planta foi concentrado eliminando o solvente com o uso de um evaporador rotativo, em temperatura inferior a 40°C. O extrato concentrado obtido após a passagem pelo evaporador rotativo foi redissolvido em 5 mL de etanol para aplicação em placas cromatográficas. O fracionamento dos extratos foi feito em cromatografia de Camada Delgada conforme descritos por Silveira e Jamal (2002), para tanto, foram depositadas gotas dos diferentes extratos obtidos na extremidade da placa revestida por camada de sílica (Sílica gel 60G Merck) ativadas a 110 °C. Após o período de corrida cada extrato as diferentes bandas formadas foram identificadas em cinco diferentes frações e separadas conforme sua polaridade de 1 a 5 (1 mais apolar e 5 fases estacionárias, polar). Para o teste de inibição de crescimento foi utilizado isolado do fungo *Colletotrichum musae* obtido diretamente de frutos da banana doentes da região e mantidos em tubos de ensaio.

Para obtenção dos discos de micélio, sete dias antes dos ensaios, o fungo era replicado para placas de Petri, contendo antibióticos e colocados para crescer em incubadora a 25°C. Após o período de crescimento, discos de micélio da extremidade da placa eram retirados e colocados no centro das plantas com os extratos a serem avaliados. Cada fração obtida a partir do extrato etanólico de *Achillea millefolium* foi diluída em 150 µL de Dimetilsulfóxido (DMSO). O extrato diluído em DMSO foi adicionado imediatamente em Erlemeyer contendo 30 mL de Batata – Dextrose – Ágar (BDA) fundente, homogeneizado e vertido em três placas de Petri estéreis. Após resfriamento e solidificação do meio, um disco de 5 mm de micélio com sete dias de repicado foi colocado no centro de cada placa de Petri. Após cinco dias, o crescimento radial do fungo foi avaliado com o uso de paquímetro digital, medindo-se o diâmetro da colônia formada em dois sentidos ortogonais. Os dados foram convertidos para porcentagem, tabulados e analisados estatisticamente e as médias comparadas entre si pelo teste de Scott-Knott ( $p=0,05$ ).

## Resultados e Discussão

Foi observada variação na atividade dos extratos conforme sua origem (folha, ramo ou flor) e mês em que foi realizada a coleta da planta (novembro, dezembro, janeiro, fevereiro, março, abril, maio, junho e julho) ou fração (1=mais apolar e 5= fase estacionária, polar), por meio das diferenças estatísticas, na qual as médias foram comparadas pelo teste de Scott-Knott ( $p=0,05$ ), conforme demonstrado na **TABELA 1**.

**TABELA 1.** Análise estatística da porcentagem de inibição de crescimento radial de colônias de *C. musae* dos melhores resultados, tendo as médias comparadas entre si pelo teste de Scott-Knott ( $p=0,05$ ).

Tratamento	Porcentagem de inibição
F1 Flor de Novembro	69,19 a
F5 Flor de Julho	50,00 b
F5 Flor de Dezembro	49,71 b
F5 Flor de Junho	49,26 b
F1 Flor de Janeiro	47,14 b
F5 Ramo de Novembro	44,06 b
F5 Ramo de Fevereiro	43,93 b
F3 Ramo de Março	41,85 b
F5 Folha de Julho	41,79 b
F5 Folha de Abril	41,79 b
F4 Folha de Junho	41,79 b
F5 Flor de Fevereiro	39,41 b
F1 Flor de Abril	35,69 c
F5 Ramo de Abril	32,93 c
F3 Folha de Dezembro	25,62 c
F2 Folha de Fevereiro	22,24 c
F3 Folha de Janeiro	20,33 c

Legenda: F1 = fração 1 (mais apolar); F2 = fração 2; F3 = fração 3; F4 = fração 4; F5 = fração 5 (mais polar) dos extratos de mil folhas dos meses e local da planta descritos. Números seguidos de letras conforme diferenças estatísticas das médias comparadas letras diferentes indicam a diferença entre os tratamentos ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Scott-Knott.

Os melhores resultados, normalmente, foram observados com a fração 5, que indica um comportamento bastante polar do princípio ativo. No entanto, a inibição mais significativa ocorreu na fração 1, como mostra a **TABELA 1**. Considerando os cinco melhores resultados, os mesmos foram obtidos normalmente de flor ou folhas, em concordância com estudos publicados por Peres et al. (2009). De maneira geral os extratos obtidos dos ramos apresentaram resultados inferiores ao demais, mas em extratos de outras plantas, este efeito inibitório pode não sofrer alteração como demonstrado por Bezerra-Silva et al. (2010).

Os resultados obtidos nestes ensaios são coerentes com os resultados observados na literatura (Silva, 2006 e 2008), as frações que obtiveram maior atividade foram obtidas na fase estacionária e na fração 4. Normalmente a atividade antimicrobiana de plantas medicinais está associada aos metabolismos secundários, e conseqüentemente possíveis de serem influenciados pelo ambiente. Esta variação pode ser constatada pelo fato dos extratos da fração 1, coletados no mês de novembro, terem obtidos os melhores

resultados. No entanto, não se pode afirmar essa variação, devido aos valores posteriores terem sido de frações diferentes.

O fato de ser obtida fração ativa nas folhas é interessante, quando comparado às flores, não são produzidas o ano todo, e quando são, a quantidade de material produzido é menor, se considerado às flores.

Um aspecto positivo e promissor deste trabalho é que, apesar dos testes terem sido feitos com frações dos extratos brutos, proporcionando concentrações dos extratos não superiores a 10 ppm no meio de cultura, foi possível inibir quase 70% do crescimento do fungo. Considerando que muitos produtos no mercado atuam em concentrações de 1000 ppm, a expectativa é que, com a obtenção de volume maior de extrato nas frações polares, permitirá um nível de controle satisfatório do patógeno. Com isso, este trabalho apontou uma linha bem definida a ser desenvolvida, para obtenção, em maior quantidade da fração ativa do extrato, utilizando-se de extratores com maior grau de polaridade. A partir deste ponto, será possível fazer a curva de inibição do extrato em função da concentração e a caracterização química do mesmo.

## Conclusão

O extrato de diversas partes da planta de mil folhas realiza a inibição do crescimento do fungo de pós-colheita *Colletotrichum musae* e dos extratos utilizados, o que teve maior potencial de inibição foi o extrato proveniente da fração 1 de flor de mil folhas coletado no mês de novembro.

## Referências

Bezerra-Silva GCD, Vendramim JD, Silva MA, Dias CTS. Efeito de extratos orgânicos de meliaceae sobre *Bemisia tabaci* (gennadius) biótipo B em tomateiro. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo. jul./set., 2010; 77(3):477-485.

FAO 2015 - Food and Agriculture Organization of the United Nations. OECD-FAO PERSPECTIVAS AGRÍCOLAS 2015-2024. Disponível em: [\[Link\]](#). [Acesso em, 10 ago. 2016]. E-ISBN 978-92-5-108814-2 (PDF). [\[CrossRef\]](#)

Franzener G, Stangarlin JR, Schwan-Estrada KRF, Cruz MES. Fungitoxic activity and resistance induction in wheat plants against *Bipolaris sorokiniana* by *Artemisia camphorata*. **Acta Scientiarum-Agronomy**. 2003; 25(2): 503-507.

Lichtemberg LA, Lichtemberg PSF. Avanços na bananicultura brasileira. **Rev. Bras. Frutic.** Jaboticabal. 2011; 33(spe1): 29-36. [Acesso em, 05 de ago. 2016]. Disponível em: [\[Link\]](#). ISSN 0100-2945. [\[CrossRef\]](#)

MAPA 2013 - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil. **Projeções do Agronegócio: Brasil 2012/2013 a 2022/2023**. Assessoria de Gestão Estratégica. Brasília: Mapa/ACS, 2013. 96p.

Negreiros RJZ, Salomão LCC, Pereira OL, Cecon PL, Siqueira DL. Controle da antracnose na pós-colheita de bananas - 'prata' com produtos alternativos aos agrotóxicos convencionais. **Rev. Bras. Frutic.** Jaboticabal. 2013; 35(1): 51-58. ISSN 0100-2945. [\[CrossRef\]](#)

Peres RL, Moraes SCS, Carvalho CA, Nascimento PC, et al. *Achillea millefolium* – Asteraceae: estudo fitoquímico, espectrofotométrico e da atividade antifúngica (*Colletotrichum musae*). **Rev. Eletr. Far.**, Goiânia. 2009; 6(3): 81-93. ISSN: 1808-0804. [[CrossRef](#)]

SEAB 2015 - Secretaria de Estado da Agricultura e do Abastecimento – SEAB. Fruticultura: Maio de 2015. Disponível em: [[Link](#)]. [Acesso em, 18 ago. 2016].

Silva MB, Nicoli A, Costa ASV, Brasileiro BG, et al. Ação antimicrobiana de extratos de plantas medicinais sobre espécies fitopatogênicas de fungos do gênero *Colletotrichum*. **Rev. Bras. Plan. Medic.** Botucatu. 2008; 10(3): 57-60. ISSN: 1983-084X. [[link](#)].

Silva MB, Silva CA, Viana LAS, Brasileiro BG, Jamal CM. Potential use of *Plectrants barbatus* ethanolic extract to control phytopathogenic fungi. **Rev. Bras. Plan. Medic.** Botucatu. 2006; 8(nº esp.): 78-79. ISSN: 1983-084X. [[Link](#)]

Silva JL, Teixeira RNV, Santos DIP, Pessoa JO. Atividade antifúngica de extratos vegetais sobre o crescimento *in vitro* de fitopatógenos. **Revista Verde**, Mossoró. 2012; 7(1): 80 – 86. ISSN: 1981-8203.

Silveira D, Jamal CM. Caderno Didático Aula + (Química Orgânica Experimental). Governador Valadares: Editora UNIVALE, 2002.

Souza TM, Santos LE, Moreira RRD, Rangel VLBI. Avaliação da atividade fotoprotetora de *Achillea millefolium* L. (Asteraceae). **Rev. Bras. Farmacogn.** João Pessoa. 2015; 15(1): 36-38 Disponível em: [[Link](#)]. [Acesso em, 20 jul. 2016]. ISSN: 1981-528X. [[CrossRef](#)]

Tatagiba JS, Liberato JR, Zambolim L, Ventura JA, Costa H. Controle e condições climáticas favoráveis à antracnose (*Colletotrichum gloeosporioides*) do mamoeiro. **Fitopatol. Bras.** 2002; 27: 186-192. ISSN 1678-4677. [[CrossRef](#)]

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 20/09/2016 | Aceite: 07/06/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Figueiredo YF, Altoé LS, Gonçalves LC, Rodriguez GAA, Silva MB. Controle alternativo de *Colletotrichum musae* com extrato de mil folhas. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 167-172. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/437>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

# Genotoxicidade de *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências

## Genotoxicity of *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): new perspectives and trends

DOI 10.5935/2446-4775.20170026

Boriollo, Marcelo FG<sup>1,2</sup>; Silva, Thaísia A<sup>1</sup>; Silva, Jeferson J<sup>1,2,3\*</sup>; Netto, Manoel FR<sup>1,2</sup>; Höfling, José F<sup>2</sup>; Chavasco, Jorge K<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Farmacogenética e Biologia Molecular, Faculdade de Ciências Médicas & Centro de Pesquisa e Pós-graduação, Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Rod. MG 179, Km 0, Campus Universitário, CEP: 37130-000 - Alfenas, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Microbiologia e Imunologia, Departamento de Diagnóstico Oral, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (FOP/UNICAMP), Avenida Limeira, n. 901, Bairro Areião, CEP: 13414-903 – Piracicaba, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Microbiologia e Imunologia Básica, Departamento de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG. Rua: Gabriel Monteiro da Silva, n. 700, Centro, CEP: 37130-000 - Alfenas, MG, Brasil.

\*Correspondência: [jefersonbiomed@hotmail.com](mailto:jefersonbiomed@hotmail.com)

### Resumo

A presente revisão reúne informações acerca dos aspectos genotóxicos de *Helianthus annuus* Linné (girassol), até o presente momento na literatura. O girassol é uma importante fonte de óleo natural e sua ampla aplicabilidade é atribuível ao variável repertório fitoquímico. A ação preventiva da diurese, diarreia e doenças inflamatórias, além dos efeitos de alívio dos sintomas asmáticos, proteção gástrica, cicatrização, ação anti-inflamatória e antimicrobiana foram reconhecidas quanto às propriedades farmacológicas do girassol. Com um grande potencial fitoquímico, é importante também analisarmos seu potencial tóxico e genotóxico. Vários resultados inconclusivos a respeito da correlação entre a carcinogênese e o óleo de girassol foram observados na literatura. Por outro lado, um número limitado de informações sobre a mutagênese ou antimutagênese do extrato hidroalcoólico e distintas fontes do óleo de sementes de girassol, submetido ou não ao estresse térmico, foi relatado. Esta revisão apresentará os atuais trabalhos envolvendo a ação genotóxica ou anti genotóxica de *H. annuus* L., colaborando com a implantação de limites ao consumo, potenciais riscos à saúde ou medidas estratégicas quimiopreventivas.

**Palavras-chave:** Aspectos bioquímicos. Farmacologia. Fitoterapia. Genética toxicológica. Girassol.

### Abstract

The present review gathers information about the genotoxic aspects of *Helianthus annuus* Linné (sunflower), until the present moment in the literature. Sunflower is an important source of natural oil and its wide applicability is attributable to the variable phytochemical repertoire. The preventive action of diuresis, diarrhea and inflammatory diseases, besides the effects of relief of asthmatic symptoms, gastric protection, antimicrobial and anti-inflammatory actions were recognized as pharmacological properties of sunflower. With a great phytochemical potential, it is also important to analyze its toxic and genotoxic potential. Several inconclusive results regarding the correlation between carcinogenesis and sunflower oil were observed in the literature. On the other hand, a limited number of information about the mutagenesis or antimutagenesis of the hydroalcoholic extract and different sources of sunflower seeds oil, submitted or not to thermal stress, was reported. This review will present the current works involving the genotoxic or anti genotoxic action of *H. annuus* L., collaborating with the implementation of limits to consumption, potential health risks or strategic chemopreventive measures.



healing, anti-inflammatory and antimicrobial action were recognized regarding the pharmacological properties of the sunflower. With great phytochemical potential, it is also important to analyze its toxic and genotoxic potential. Several inconclusive results regarding the correlation between carcinogenesis and sunflower oil were observed in the literature. On the other hand, a limited number of information on the mutagenesis or anti-mutagenesis of the hydroalcoholic extract and different sources of sunflower seed oil, whether or not subjected to thermal stress, was reported. This review will present the current works involving the genotoxic or anti genotoxic action of *H. annuus* L., collaborating with the implementation of consumption limits, potential health risks or strategic chemopreventive measures.

**Keywords:** Biochemical aspects. Pharmacology. Phytotherapy. Genetical toxicology. Sunflower.

---

## Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 80% da população mundial utilizam plantas como alternativa medicinal (Hostettmann e Marston 2002; Maciel, Pinto e Veiga Jr. 2002), no entanto, para muitas plantas medicinais, o efeito farmacológico permanece ainda não avaliado ou desconhecido (Falcão et al., 2005), evidenciando a necessidade do aumento de pesquisas relacionadas a esta área de atuação.

O Brasil é considerado o país de maior diversidade biológica, destacando-se no *ranking* mundial com cerca de 20% da diversidade de plantas do mundo (Calixto, 2003), junto com plantas que foram introduzidas por europeus e africanos. Estima-se em 45,3 mil a 49,5 mil, o número de espécies de plantas descritas no território brasileiro (Shepherd, 2002). Um grande número de tais espécies é considerado plantas medicinais e são amplamente utilizadas na medicina popular para o tratamento de diferentes processos de doenças, como condições inflamatórias, infecções e enfermidades crônicas.

O girassol (*Helianthus annuus* Linné), descrito por Carl Von Linné em 1753, é uma das 67 espécies do gênero *Helianthus*. O nome do gênero do girassol é derivado do Grego *helios* ("sol") e *anthos* ("flor"). Na Europa, o girassol foi utilizado como ornamental e também como uma planta medicinal desde o século 18 (Coelho et al., 2012). Esta planta é definida como uma dicotiledônea membro da Família Asteraceae, tendo uma flor típica composta (Heiser, 1976) onde a cabeça do girassol ou inflorescência consiste de 700-8000 flores, dependendo do cultivar (Lusas, 1985). Ela é uma planta oleaginosa de grande importância em todo o mundo, devido à excelente qualidade do óleo extraído de suas sementes, reconhecido desde o século 19 (Coelho et al., 2012), que é consumido de várias formas.

O óleo de girassol pode ser produzido industrialmente ou manualmente. No entanto, são usados apenas os núcleos negros para sua produção (Ortonne e Clevy, 1994). De um modo geral, o óleo que é usado em saladas ou pode ser usado para o tratamento local de queimadas (Zanoschi et al., 1991; Vasconcelos, 1997). O óleo de girassol é basicamente composto por ácidos graxos, sendo o ácido esteárico o principal componente, seguido por uma grande proporção de ácidos graxos insaturados, principalmente ácidos oléicos e linoléicos (Ervas e Baydar, 2007).

A presente revisão de literatura reúne informações sobre a toxicologia genética e potencial uso terapêutico de *H. annuus* Linné (girassol), em alguns modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, e aponta para a necessidade de realização de novos estudos toxicológicos (genotóxicos, mutagênicos, oncogênicos e

teratogênicos) e áreas afins, capazes de esclarecer sua complexidade e aplicabilidade biológicas e assegurar a saúde humana.

## Óleo de Girassol

A cultura de sementes oleaginosas de girassol é uma das principais culturas oleaginosas do mundo, sendo a quinta mais importante fonte de óleo comestível após a soja, colza, algodão e amendoim. O girassol é originado da América do Norte, onde era tradicionalmente cultivado pelos índios americanos. Girassóis são cultivados em cerca de 20 milhões de hectares em todo o mundo. No Paquistão, o girassol é uma colheita de sementes oleaginosa domesticamente importante e é cultivada em 379.204 hectares, produzindo 249.000 toneladas de óleo. Sementes de girassol são amplamente utilizados nas indústrias de alimentos e nutracêuticos por causa de seus altos teores de óleo e proteína e outros componentes bioativos valiosos (Rashid, Anwar e Arif, 2009).

Os ácidos graxos mais abundantes no óleo de girassol são os ácidos linoléico (64,9%), oléico (23,5%), palmítico (5,7%), e esteárico (4,1%), que juntos representam cerca de 98,2% do total de ácidos graxos do óleo. Este também contém altos níveis de tocoferóis (incluindo vitamina E) e fitosteróides (Rashid, Anwar e Arif, 2009). Tocoferóis são excelentes antioxidantes naturais que protegem os óleos contra a rancidez oxidativa. A forma  $\alpha$  tem a maior atividade biológica de vitamina E, enquanto que a forma  $\gamma$  tem sido reportada por ter a maior atividade antioxidante. (Warner, Mounts e List, 1990). Os esteróis encontrados no óleo de girassol incluem  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, campesterol,  $\delta$ -5-avenasterol, e  $\delta$ -7-stigmasterol (Itoh, Tamura e Matsumoto, 1973; Trost, 1989). Esteróis de plantas são apenas absorvidos minimamente pelos humanos, e sua ingestão parece inibir o colesterol intestinal e a absorção do ácido biliar (Dupont et al., 1980).

Muitos traços de metais em óleo refinado, desodorizado e branqueado são removidos durante o seu processamento. Esse fato é particularmente importante visto que o cobre e o ferro reduzem enormemente a estabilidade oxidativa do óleo (Cowan, 1966). Outros metais tais como chumbo e cádmio são motivos de preocupação devido à sua toxicidade e sua suposta ligação à doença cardíaca coronariana e hipertensão (Bierenbaum et al., 1975).

Óleo de girassol contém altos níveis (69%) de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) com proporções de gordura poli-insaturada: gordura saturada de aproximadamente 6,4. Meydani et al. (1991) mencionaram que os estudos sobre carcinogenicidade de PUFA (Ácidos graxos poli-insaturados) em modelos animais geralmente suportam a visão documentada pelo **Committee of Diet, Nutrition, and Cancer** (1982) sobre a relação positiva entre a incidência de câncer, quantidade de gordura na dieta, dietas altas em conteúdo de ácido linoleico, e a proporção de tumorigênese experimental e o desenvolvimento de tumores espontâneos, principalmente em camundongos e ratos fêmeas.

Entretanto, dados de diversos estudos em humanos investigando o risco, a incidência, ou a progressão de câncer de mama e cólon indicaram que o PUFA pode ser negativamente associado com esses cânceres (Meydani et al., 1991). Esses autores mencionaram que dos 48 estudos investigando a gordura na dieta e o câncer de mama ou cólon (internacional, coorte de caso controle, população especial em risco, ou progressão da doença), 19 reportaram sobre o PUFA (PUFA, gordura vegetal, ou ácido linoléico). Na maioria desses estudos, nenhuma associação com a ingestão de PUFA foi reportado. Entretanto, estudos fora desses grupos reportaram uma associação entre a ingestão de PUFA e câncer: um estudo reportou

uma associação positiva com PUFA (Hems, 1978) e quatro estudos reportaram uma associação negativa entre PUFA e câncer de cólon ou mama (KAIZER et al., 1989; Mckeow-Eyssen e Bright-See, 1984; Tuyns, Kaaks e Haelterman, 1988; Verreault et al., 1988), muito embora os estudos não fossem comparáveis (Meydani et al., 1991). Em outra pesquisa envolvendo grupos de camundongos glabros Skh: HR-1, Reeve, Bosnic e Boehm-Wilcox (1996) mostraram uma resposta fotocarcinogênica de elevada gravidade quando o conteúdo poli-insaturado da gordura na dieta mista (óleo de algodão saturado hidrogenado) foi aumentado, quer seja medida como incidência de tumor, multiplicidade de tumor, progressão de tumores benignos para carcinoma de células escamosas, ou redução da sobrevida, evidenciando assim o potencial bioativo das PUFAs, não só em óleo de girassol, mas também em produtos de outras plantas oleaginosas.

## Compostos bioativos de *Helianthus annuus* Linné

*H. annuus* contém uma variada composição de moléculas biologicamente ativas que exibem efeitos fisiológicos que podem ser responsáveis pelo seu potencial curativo em variadas condições de doença em seres humanos e animais. Estes compostos fitoquímicos são produzidos naturalmente pela planta como defesa contra estresses bióticos e abióticos. A maioria dos pesquisadores usam métodos padronizados para o rastreamento de compostos fitoquímicos em *H. annuus* e estes compostos podem ser encontrados em todas as partes da planta (TABELA 1). Os principais compostos fitoquímicos presentes em *H. annuus* são os flavonoides, hidratos de carbono, taninos, saponinas, alcalóides, fitosteróis, proteínas ativas e óleos fixos (Ibrahim, Ajongboto e Aladekoyi, 2014; Mello Silva Oliveira et al., 2016).

TABELA 1. Composição fitoquímica de *H. annuus* L.

Fitoquímico	Porção fitoanatômica	Referência
Alcaloides	Sementes	Saini e Sharma, 2013
Carboidratos	Sementes	Düsterhöft, Posthumus e Voragen, 1992
Compostos fenólicos	Flor	Liang et al., 2013
Aleloquímicos	Folhas, caules, raízes	Kamal, 2011
Saponinas	Sementes	Saini e Sharma, 2013
Taninos	Sementes	Aziz et al., 2014
Terpenoides	Partes aéreas	Macías et al., 2008
Esteroides	Sementes	Saini e Sharma, 2013
Flavonoides	Sementes	Rao et al., 2001

## Toxicologia e fitoterapia

Pesquisas envolvendo plantas medicinais e seus derivados vêm crescendo na assistência à saúde em função de sua fácil aceitabilidade, disponibilidade e baixo custo. Considerável parcela da população mundial utiliza a medicina popular para seus cuidados primários em relação à saúde, e se presume que a maior parte dessa terapia tradicional envolve o uso de extratos de plantas ou seus princípios biologicamente ativos (Farnsworth et al., 1985; Kaur et al., 2005). No Brasil, cerca de 8% das 100.000 espécies vegetais catalogadas foram estudadas quanto as suas propriedades químicas, e estima-se que apenas 1.100 espécies tenham sido avaliadas quanto às suas propriedades terapêuticas (Garcia et al., 1996). O

panorama brasileiro na área farmacêutica revela um gasto de aproximadamente dois a três bilhões de dólares por ano na importação de matérias-primas empregadas na produção de medicamentos. Ainda, tal panorama mostra que 84% dos fármacos consumidos no país provêm da importação e 78-80% dos fármacos produzidos provêm das empresas multinacionais (Bermudez, 1995; Miguel e Miguel, 1999), índices que justificam a busca de alternativas para superar a dependência externa por parte da indústria químico-farmacêutica brasileira. Adicionalmente, os estudos de plantas medicinais agregam importantes informações para as novas descobertas e o desenvolvimento de potenciais quimioterápicos, além de auxiliar o estabelecimento de medidas seguras para o seu uso popular ou adequadas posologias (Arora et al., 2005; Elgorashi et al., 2003).

Compostos biologicamente ativos têm sido reconhecidos quanto as suas propriedades farmacológicas, contudo vários desses compostos não puderam ser introduzidos em terapêutica devido às suas propriedades toxicológicas, carcinogênicas e mutagênicas (Ames, 1983; Konstantoupoulou et al., 1992; Tavares, 1996). No desenvolvimento de novos fármacos, as análises dos ensaios de genotoxicidade representam considerável peso, visto que a maioria das indústrias farmacêuticas delibera o processamento de um novo agente terapêutico com base também nos dados de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* (Purves et al., 1995). Nesse contexto, os ensaios para avaliação da atividade mutagênica das plantas usadas pela população bem como suas substâncias isoladas, são necessários e importantes para estabelecer medidas de controle no uso indiscriminado. Além disso, é preciso esclarecer os mecanismos e as condições que mediaram o efeito biológico, antes que as plantas sejam consideradas como agentes terapêuticos (Varanda, 2006).

*H. annuus* L. tem sido considerado uma importante fonte de óleo natural durante séculos e tem sido usado como um medicamento preventivo contra a diurese e diarreia (Lewi, Hopp e Escandon, 2006), no alívio dos sintomas asmáticos (Heo et al., 2008), efeitos de proteção gástrica (Cardoso et al., 2004; Ricardo et al., 2007), propriedades cicatrizantes (Rodrigues et al., 2004), ação anti-inflamatória (Akihisa et al., 1996; Plohmman et al., 1997; Zamora et al., 2006) e antimicrobiana (Cardoso et al., 2004; Menéndez et al., 2002; Mitscherg et al., 1983; Rodrigues et al., 2004). Entretanto, investigações visando o conhecimento dos efeitos genotóxicos e mutagênicos de *H. annuus* L. foram alvos de poucas pesquisas (Antonia, Zhou e Zhu, 1998; Indart et al., 2007; Rojas-Molina et al., 2005).

Objetivando investigar o potencial genotóxico do óleo de sementes de *H. annuus* L. através do teste de Ames um estudo observou que o óleo de girassol não é genotóxico, conforme indicado por mutações em *frameshift* e substituições de pares de bases independentemente da dose de tratamento, mas mostra toxicidade dependente da dose. Ainda neste estudo foi observado propriedades oxidativas consistentes com os requisitos das normas nacionais e internacionais, porém devido a sua composição também pode indicar propriedades fitoterapêuticas (Mello Silva Oliveira et al., 2016).

Estudo genotóxico do azeite de girassol e azeite de girassol ozonizado (dose limite de 2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> baseando-se na evidência de toxicidade dos estudos subcrônicos por via intragástrica do produto) foi feito usando o ensaio do micronúcleo em medula óssea de camundongos (linhagem Cenp: NMRI de ambos os gêneros) (Montero et al., 1998). Neste estudo, os tratamentos com o óleo de girassol não provocaram danos citotóxicos nas linhagens eritrocitárias estudadas, conforme relatado nas análises de relação PCE/NCE (eritrócito policromático/ eritrócito normocromático), os quais não corroboram com achados a partir dos óleos farmacêutico e industrializado (Boriollo et al., 2014). Contudo, esta pesquisa mantém a hipótese de

que nenhum efeito clastogênico ocorre na medula óssea dos animais tratados com o óleo de girassol sob as condições experimentais (Montero et al., 1998).

Outros estudos têm investigado a adequação de diferentes óleos vegetais para a dieta humana, reportando sobre reduções na genotoxicidade e/ou potencialização do câncer pelo óleo de girassol (Cognault et al., 2000) bem como pelo óleo de gergelim (Salerno e Smith, 1991), óleo de perilla e palma (Nakayama et al., 1993), óleos de oliva, amendoim, milho e soja (La Vecchia et al., 1995), óleo de semente de linho (Rao, Ney e Herbert, 2000), e óleo de coco (Burns, Luttenegger e Spector, 1978), entre outros. Os ácidos graxos, principal componente dos óleos vegetais, também tem sido estudados em relação ao seu possível papel na modulação da genotoxicidade e carcinogenicidade. A atividade genotóxica de óleos vegetais [óleos de sementes de girassol, gergelim, germe de trigo, linho, soja e ambos óleos de oliva extra-virgem de primeira classe e baixo grau (refinado)] consumidos por humanos foram também testados pelo teste de recombinação e mutação somática de *Drosophila* (*Drosophila melanogaster* SMART assay) (Rojas-Molina et al., 2005).

Os efeitos citotóxicos e clastogênicos do óleo de girassol aquecido foram estudados respectivamente em linfócitos, hepatócitos (HepG2) e em células endoteliais da veia umbilical humana (*human umbilical vein endothelial cells*- HUVEC) (Indart et al., 2007). Em linfócitos incubados com extrato aquoso de óleo de girassol aquecido contendo 0,075 ou 0,15  $\mu\text{M}$  de substâncias que reagem com tiobarbitúrico (esse extrato teve um alto conteúdo de aldeídos polares), a taxa de quebras cromossômicas foi de 18,4% e 23,1%, comparado com 8,7% e 6,6%, ou 8,1% e 9,2%, respectivamente em linfócitos incubados com o mesmo volume de um extrato aquoso de óleo não-aquecido ou água destilada. Em células HepG2 ou HUVEC, as propriedades citotóxicas do óleo de girassol aquecido foram dose dependentes, iniciando a citotoxicidade em concentrações tão baixa quanto 0,25  $\mu\text{M}$ . Em contrapartida, o mesmo volume do óleo não-aquecido ou da água destilada foi não-tóxico para essas células. Os resultados obtidos mostraram que um extrato aquoso obtido a partir do óleo aquecido é clastogênico e, em altas doses, citotóxico. Esses dados sugeriram que o extrato aquoso, obtido de óleos culinários submetidos ao estresse térmico, com um alto conteúdo de aldeídos é clastogênico e citotóxico. Especula-se que a ingestão de grandes quantidades desses produtos pode ser também relevante à saúde humana, especialmente naquelas doenças secundárias às quebras cromossômicas tais como determinadas malformações congênitas e certos tipos de cânceres.

Boriollo et al. (2014) avaliaram a tintura de sementes de girassol (THALS) além de outras duas diferentes fontes de seu óleo (POHALS e FOHALS), em que comprovaram a inexistência de genotoxicidade da THALS, do POHALS e do FOHALS, independente da dose, tempo (exceto ao FOHALS o qual demonstrou um aumento na proporção de MNPCs em 48h) e do gênero (exceto ao POHALS ou FOHALS os quais demonstraram um aumento na proporção de MNPCs ao gênero masculino ou gênero feminino, respectivamente). Relataram ainda, a elevada genotoxicidade do DXR (*doxorubicin hydrochloride*) a partir de uma dosagem acima daquela administrada em humanos, em comparação àquela genotoxicidade do controle positivo NEU (N-Nitroso-N-ethylurea) usado no ensaio do micronúcleo, independentemente do tempo e do gênero do animal.

O DXR forma um complexo estável com o ferro férrico, o qual reage com o oxigênio, formando ânions de superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas. DXR é conhecida por causar quebras de DNA dupla fita, rearranjos cromossômicos e eventos mutacionais, e é um potente carcinógeno (Zweier, 1984). DXR tem sido reportado para induzir a formação de MN, cromatídeo e aberrações cromossômicas: quebras

de DNA fita simples e dupla *in vitro* e *in vivo* (Al-Harbi, 1993; Al-Shabanah, 1993; Bean, Armstrong e Galloway, 1992; Delvaeye et al., 1993; Dhawan et al., 2003; Jagetia e Aruna, 2000; Jagetia e Nayak, 1996; Jagetia e Nayak, 2000; Shan, Lincoff e Young, 1996). A principal toxicidade aguda induzida pelo DXR é a supressão da medula óssea, e a utilidade clínica em longo prazo é limitada por uma cardiotoxicidade crônica irreversível dependente de dose cumulativa, que se manifesta como insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia (Van Acker et al., 1995; Van Acker et al., 2000).

Portanto, é essencial rastrear novos agentes farmacológicos que podem proteger as células normais contra a toxicidade cumulativa induzida pelo DXR. As plantas, em virtude de sua ampla utilidade em medicina tradicional, têm atraído a atenção de pesquisadores em todo o mundo. As plantas contêm muitos compostos, e são prováveis que essas possam proporcionar melhores efeitos protetores do que uma única molécula (Vidhya e Devraj, 1999). A presença de muitas moléculas em plantas pode ter a vantagem, como algumas delas podem neutralizar a toxicidade de outras, e como um resultado, o efeito líquido pode ser benéfico para o propósito terapêutico. O efeito de várias concentrações (200, 250, 300, 350 e 400 mg/kg de massa corpórea) de *Aegle marmelos* Linné, sobre os efeitos genotóxicos induzidos por DXR na medula óssea de camundongos foi estudado (Venkatesh et al., 2007). O tratamento de camundongos com diferentes concentrações de DXR (5, 10, ou 15 mg.kg<sup>-1</sup> de massa corpórea) resultou em uma elevação dependente de dose na frequência de MNPCE (Micronucleated polychromatic erythrocytes) bem como NCE (normochromatic erythrocytes) na medula óssea, e foi acompanhado por um declínio dependente de dose do DXR na relação PCE/NCE (polychromatic erythrocytes/ normochromatic erythrocytes). O tratamento oral de camundongos com *Aegle marmelos*, uma vez ao dia durante cinco dias consecutivos antes do tratamento do DXR, significativamente reduziu a frequência de micronúcleos induzidos pelo DXR acompanhado por uma significativa elevação na relação PCE/NCE em todos os momentos de pontuação. Esse efeito quimioprotetor observado pode ser devido à soma total de interações entre diferentes ingredientes dessa mistura complexa. O grau de proteção dependeria da interação de componentes isoladamente ou em conjunto com o agente genotóxico. Os mecanismos de ação plausíveis de *Aegle marmelos* na proteção contra o insulto genômico induzido por DXR foram a eliminação de O<sub>2</sub><sup>\*</sup> e <sup>\*</sup>OH e outros radicais livres, aumento da capacidade antioxidante, restauração da atividade de topoisomerase II e a inibição da formação do complexo ferro-DXR (Venkatesh et al., 2007). Outro estudo foi realizado para avaliar o potencial genotóxico do extrato hidro alcóolico da folha de *Copaifera lansdorffii* Desf. Linné, 1762, e sua influência sobre a genotoxicidade induzida pelo agente quimioterapêutico DXR usando o ensaio do micronúcleo em sangue periférico de camundongos *Swiss*. Tais resultados demonstraram que *C. lansdorffii* Desf. não foi genotóxico e, ainda, em animais tratados com *C. lansdorffii* Desf. e DXR, o número de micronúcleos foi significativamente reduzido quando comparado aos animais que receberam apenas DXR. A atividade antioxidante putativa de um ou mais compostos ativos de *C. lansdorffii* Desf. entre eles dois principais flavonoides heterosídeos (quercitrina e afzelina), podem explicar o efeito dessa planta sobre a genotoxicidade de DXR (Alves et al., 2012).

Boriollo et al. (2014) constatou a presença de efeitos anti-genotóxicos da THALS (tintura da semente de *H. annuus* L.) quando associado ao tratamento quimioterápico do DXR, sugerindo um potencial mecanismo ligeiramente protetor sobre os efeitos genotóxicos induzidos pelo DXR, este fato pode ser explicado pela existência de toxicidade da THALS apenas na sua concentração máxima. A relação PCE/NCE frente ao tratamento com THALS revelou diferenças entre as menores e maiores concentrações testadas, os quais sugerem toxicidade sistêmica moderada dose-dependente. Já a relação PCE/NCE observada no tratamento

com o POHALS (óleo da semente de *H. annuus* L.) revelou diferenças entre a maior e as demais concentrações testadas sugerindo uma leve-moderada toxicidade sistêmica do POHALS. A associação do POHALS e DXR não evidenciou uma relação PCE/NCE, sugerindo uma proteção nula contra os efeitos tóxicos induzidos por DXR. A relação PCE/NCE do FOHALS (óleo da semente de *H. annuus* L.) revelou diferenças entre as menores e maiores concentrações testadas, apontando para a toxicidade sistêmica do FOHALS (principalmente a partir de 500 mg.Kg<sup>-1</sup>). Já a associação do FOHALS e DXR não evidenciou uma relação PCE/NCE sugerindo mais uma vez ausência de proteção contra os efeitos tóxicos induzidos pela DXR.

A relação PCE/NCE é um indicador da aceleração ou inibição de eritropoiese. Essa relação tem sido reportada para variar com o tempo de pontuação, e o declínio contínuo na relação PCE/NCE pode ser devido à inibição da divisão celular, morte de eritroblastos, remoção de células danificadas e/ou diluição do conjunto de células existentes com células recentemente formadas (Venkatesh et al., 2007). Vários mecanismos podem ter sido responsáveis pela citotoxicidade da DXR e a indução de micronúcleos (Gewirtz, 1999), incluindo a intercalação de DXR no DNA celular (Kiyomiya, Matsuo e Kurebe, 2001; Painter, 1978), estabilização do complexo DNA-topoisomerase II (Guano et al., 1999; Pommier et al., 1985), toxicidade mediada por radicais livres causado pela ciclagem redox do radical semiquinona (Bachur et al., 1979) ou formação de espécies de oxigênio reativo pelo complexo ferro-DXR (Eliot, Gianni e Myers, 1984; Konorev, Kennedy e Kalyanaraman, 1999; Myers, 1998). Por outro lado, outros agentes químicos tais como o captopril e a desferrioxamina (Al-Harbi, 1993; Al-Shabanah, 1993),  $\beta$ -caroteno e vitaminas A, C e E (Costa e Nepomuceno, 2006; Gulkac et al., 2004; Lu et al., 1996), tiol N-acetilcisteína, probucol, lovastatina e flavonoides hidrofílicos, tais como rutina e luteolina (D'agostini et al., 1998; Al-Gharably, 1996; Bardeleben et al., 2002; Sadzuka et al., 1997) têm sido reportados para reduzir os micronúcleos/genotoxicidade/toxicidade induzidos por DXR em camundongos. Ainda, os defensores da medicina herbal sempre afirmam que as misturas são melhores do que as substâncias químicas puras, porque dezenas de compostos biologicamente ativos em plantas trabalham juntos para produzir um efeito maior do que qualquer outra substância química por si mesma (Mackenzie, 2001).

Os estudos mencionados previamente também denotam a existência de uma composição diversificada de princípios ativos de *H. annuus* L. e os dados fornecidos até o presente momento reforçam a necessidade de outros ensaios biológicos objetivando novas descobertas e aplicações terapêuticas dessa planta. Concomitantemente, pesquisas envolvendo a genotoxicidade de extratos e óleos de *H. annuus* L. devem ser conduzidas [e.g., teste de mutagenicidade com *Salmonella typhimurium* (teste de Ames) como indicador de carcinogenicidade em potencial para mamíferos, teste de mutação gênica em células de mamíferos (*mouse lymphoma assay*), testes citogenéticos *in vitro* e aneuploidia, teste do micronúcleo em células do micronúcleo *in vitro*, hibridação *in situ* fluorescente (FISH) e sua aplicação à mutagênese, teste do cometa para a detecção de dano no DNA e reparo em células individualizadas, genômica funcional e proteômica em mutagênese (cDNA arrays, microarrays analyses), entre outros], a fim de caracterizar os seus potenciais efeitos e mecanismos de ação genotóxicos e anti-genotóxicos e, principalmente, para o estabelecimento de limites ao consumo humano, de potenciais riscos à saúde humana ou, até mesmo, para implementação racional de estratégias quimiopreventivas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro garantido pela Rede Mineira de Ensaios Toxicológicos e Farmacológicos de Produtos Terapêuticos (REDE MINEIRA TOXIFAR – 2012), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

## Referências

Akihisa T, Yasukawa K, Oinuma H, Kasahara Y, et al. Triterpene alcohols from the flowers of Compositae and their anti-inflammatory effects. **Phytochemistry**, 43(6):1255–1260, 1996. [[CrossRef](#)]

Al-Gharably NM. Effect of probucol on the cytological and biochemical changes induced by adriamycin in *Swiss albino* mice. **Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology**, 94(3): 289–303, 1996. [[PubMed](#)]

Al-Harbi MM. Effect of captopril on the cytological and biochemical changes induced by adriamycin. **Food and Chemical Toxicology**, 31(3): 209–212, 1993. [[CrossRef](#)]

Al-Shabanah OA. Inhibition of adriamycin-induced micronuclei by desferrioxamine in *Swiss albino* mice. **Mutation Research**, 301(2):107–111, 1993. [[CrossRef](#)]

Alves JM, Munari CC, Monteiro Neto MAB, Furtado RA, Senedese JM, Bastos JK, Tavares DC. *In vivo* protective effect of *Copaifera langsdorffii* hydroalcoholic extract on micronuclei induction by doxorubicin. **Journal of Applied Toxicology**, 33(8):854–60, 2012.

Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. **Science**, 221(4617):1256–1264, 1983. [[CrossRef](#)]

Antonia RA, Zhou T, Zhu Y. Three-component vorticity measurements in a turbulent grid flow. **Journal of Fluid Mechanics**, 374: 29–57, 1998. [[CrossRef](#)]

Arora S, Brits E, Kaur S, Kaur K, Sohi RS, et al. Evaluation of genotoxicity of medicinal plant extracts by the comet and Vitotox (R) tests. **Journal of Environment Pathology, Toxicology and Oncology**, 24(3):193–200, 2005. [[PubMed](#)]

Aziz FM, Darweesh MJ, Rahi FA, Saeed R. *In vivo* and *in vitro* Studies of a Polar Extract of *Helianthus annuus* (Sunflower) Seeds in Treatment of Napkin Dermatitis. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, 24(2):1–3, 2014. [[Link](#)] ISSN: 0976-044x

Bachur NR, Gordon SL, Gee MV, Kon H. NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinone anticancer agents to free radicals. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 76(2): 954–957, 1979. [[Link](#)]

Bardeleben RV, Dunkern T, Kaina B, Fritz G. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin protects cells from the antineoplastic drugs doxorubicin and etoposide. **International Journal of Molecular Medicine**, 10(4):473–479, 2002. [[PubMed](#)]



Bean CL, Armstrong MJ, Galloway SM. Effect of sampling time on chromosome aberration yield for 7 chemicals in Chinese hamster ovary cells. **Mutation Research**, 265(1):31–44, 1992. [[CrossRef](#)]

Bermudez JAZ. Indústria farmacêutica, estado e sociedade. In: Simões CMO. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFRS, 2002. p.15.

Bierenbaum ML, Dunn J, Fleischman A, Arnold J. Possible toxic waste factor in coronary heart disease. **Lancet**, 1(7914): 1008–1010, 1975. [[CrossRef](#)]

Boriollo MFG, Souza LS, Resende MR, Silva TA, et al. Nongenotoxic effects and a reduction of the DXR-induced genotoxic effects of *Helianthus annuus* Linné (sunflower) seeds revealed by micronucleus assays in mouse bone marrow. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 14:121, 2014. [[CrossRef](#)]

Burns CP, Luttenegger DG, Spector AA. Effect of dietary fat saturation on survival of mice with L1210 Leukemia. **Journal of the National Cancer Institute**, 61(2): 513–515, 1978. [[CrossRef](#)]

Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Revista da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, v.55, n.3, p.37–39, 2003. [[Link](#)] ISSN 2317-6660

Cardoso CC, et al. Olio di girasole ozonizzato associate ad acido  $\alpha$ -lipoico e a lattobacilli: studiopre-clinico dell'azione antiulcerosa, antinfiammatoria e antibatterica. **Farmaci**, 28(4): 97–110, 2004.

Coelho CSI, Gama JAN, Oliveira Júnior LAT, Silva BSF, et al. Use of extracts of sunflower-seed oil (*Helianthus annuus* L.) for the treatment of cutaneous injuries in equine metatarsus: a case report. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 14(1):125–129, 2012. [[CrossRef](#)] ISSN 1516-0572

Cognault S, Jourdan ML, Germain E, Pitavy R, Morel E, Durand G, Bougnoux P, Lhuillery C. Effect of an m-linolenic acid-rich diet on rat mammary tumour growth depends on the dietary oxidative status. **Nutrition and Cancer**, 36(1):33–41, 2000. [[CrossRef](#)]

Committee on Diet, Nutrition and Cancer. National Research Council. *Diet, Nutrition and Cancer*. Washington DC: National Academy Press, 1982. [[PubMed](#)]

Costa WF, Nepomuceno JC. Protective effects of a mixture of antioxidant vitamins and minerals on the genotoxicity of doxorubicin in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, 47(1):18–24, 2006. [[CrossRef](#)]

Cowan JC. Key factors and recent advances in the flavor stability of soybean oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 43(7): 300 A, 302 A, 318 A, 320, 1966. [[PubMed](#)]

D'agostini F, Bagnasco M, Giunciuglio D, Albin A, Flora S. Inhibition by oral N-acetylcysteine of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and lung micrometastases in mice. **International Journal of Oncology**, 3(2): 217–224, 1998. [[PubMed](#)]

Delvaeye M, Verovski V, Neve W, Storme G. DNA breakage, cytotoxicity, drug accumulation and retention in two human ovarian tumor cell lines AZ224 and AZ364 treated with adriamycin, modulated by verapamil. **Anticancer Research**, 13(5): 1533–1538, 1993. [[PubMed](#)]

Dhawan A, Kayani MA, Parry JM, Parry E, Anderson D. Aneugenic and clastogenic effects of doxorubicin in human lymphocytes. **Mutagenesis**, 18(6) : 487–490, 2003. [\[CrossRef\]](#)

Dupont HL, Sullivan P, Evans DG, Pickering LK. Et al. Prevention of traveler's diarrhea (*emporiatric enteritis*). Prophylactic administration of subsalicylate bismuth. **Journal of the American Medical Association**, 243 (3): 237–241, 1980. [\[PubMed\]](#)

Düsterhöft EM, Posthumus MA, Voragen AGJ. Non-starch polysaccharides from sunflower (*Helianthus annuus*) meal and palm-kernel (*Elaeis guineensis*) meal — investigation of the structure of major polysaccharides. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 59(2):151–160, 1992. [\[CrossRef\]](#)

Elgorashi EE, Taylor JL, Maes A, Van Staden J, Kimpe N, Verschaeve L. Screening of medicinal plants used in South African traditional medicine for genotoxic effects. **Toxicology Letters**, 143(2):195–207, 2003. [\[PubMed\]](#)

Eliot H, Gianni L, Myers C. Oxidative destruction of DNA by the adriamycin–iron complex. **Biochemistry**, 23(5):928–936, 1984. [\[CrossRef\]](#)

Erbas S, Baydar H. Defoliation effects on sunflower (*Helianthus annuus* L.) seed yield and oil quality. **Turk Journal of Biology**, 31:115–118, 2007. [\[Link\]](#)

Falcão HS, Lima IO, Santos VL, Dantas HF, et al. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 15(4): 381–391, 2005. [\[CrossRef\]](#) ISSN 1981-528x

Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. Medicinal plants in therapy. **Bull World Health Organization**, 63(6):965–981, 1985. [\[PubMed\]](#)

Garcia ES. Fitoterápicos. In: Simões CMO. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFRS, 2002. p.15.

Gewirtz DAA critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. **Biochemical Pharmacology**, 57(7): 727–741, 1999. [\[CrossRef\]](#)

Guano F, Pourquier P, Tinelli S, Binaschi M, Bigioni M, Animati F, et al. Topoisomerase poisoning activity of novel disaccharide anthracyclines. **Molecular Pharmacology**, 56(1):77–84, 1999. [\[PubMed\]](#)

Gulkac MD, Akpinar G, Ustün H, Özön Kanli A. Effects of vitamin A on doxorubicin–induced chromosomal aberrations in bone marrow cells of rats. **Mutagenesis**, 19(3): 231–236, 2004. [\[PubMed\]](#)

Heiser CB. Sunflowers: *Helianthus* (Compositae–Heliantheae). In: Simmonds NW. **Evolution of Crop Plants**. London: Longmans Green, p.36–38, 1976.

Hems G. The contributions of diet and childbearing to breast–cancer rates. **British Journal of Cancer**, 37(6): 974, 1978. [\[Link\]](#)

Heo JC, Woo SU, Kweon MA, Park JY, et al. Aqueous extract of the *Helianthus annuus* seed alleviates asthmatic symptoms *in vivo*. **International Journal of Molecular Medicine**, 21(1): 57–61, 2008. [[PubMed](#)]

Hostettmann K, Marston A. Twenty years of research into medicinal plants: Results and perspectives. **Phytochemistry Reviews**, v.1, p.275–285, 2002. [[Link](#)]

Ibrahim TA, Ajongbolo KF, Aladekoyi G. Phytochemical screening and antimicrobial activity of crude extracts of *Basella alba* and *Helianthus annuus* selected food pathogens. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, 3(2): 27–31, 2014. [[Link](#)] ISSN 2320-3528

Indart A, Viana M, Clapés S, Izquierdo L, Bonet B. Clastogenic and cytotoxic effects of lipid peroxidation products generated in culinary oils submitted to thermal stress. **Food and Chemical Toxicology**, 45(10):1963–1967, 2007. [[CrossRef](#)]

Itoh T, Tamura T, Matsumoto T. Sterol Composition of 19 vegetable oils. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 50 (4): 122–125, 1973. [[PubMed](#)]

Jagetia GC, Aruna R. Correlation between cell survival and micronuclei–induction in HeLa cells treated with adriamycin after exposure to various doses of gamma–radiation. **Toxicology Letters**, 115(3): 183–193, 2000. [[PubMed](#)]

Jagetia GC, Nayak V. Effect of doxorubicin on cell survival and micronuclei formation in HeLa cells exposed to different doses of gamma–radiation. **Strahlentherapie und Onkologie**, 176(9): 422–428, 2000. [[PubMed](#)]

Jagetia GC, Nayak V. Micronuclei–induction and its correlation to cell survival in HeLa cells treated with different doses of adriamycin. **Cancer Letters**, 110(1–2):123–128, 1996. [[CrossRef](#)]

Javed K. Quantification of alkaloids, phenols and flavonoids in sunflower (*Helianthus annuus* L.). **African Journal of Biotechnology**, 10(16): 3149–3151, 2011.

Kaizer L, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. An ecological study. **Nutrition and Cancer**, 12(1): 61–68, 1989. [[CrossRef](#)]

Kaur S, Michael H, Arora S, Härkönen PL, Kumar S. The *in vitro* cytotoxic and apoptotic activity of Triphala–an Indian herbal drug. **Journal of Ethnopharmacology**, 97(1):15–20, 2005. [[CrossRef](#)]

Kiyomiya K, Matsuo S, Kurebe M. Differences in intracellular sites of action of adriamycin in neoplastic and normal differentiated cells. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, 47(1): 51–56, 2001. [[PubMed](#)]

Konorev EA, Kennedy MC, Kalyanaraman B. Cell–permeable superoxide dismutase and glutathione peroxidase mimetics afford superior protection against doxorubicin–induced cardiotoxicity: the role of reactive oxygen and nitrogen intermediates. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 368(2):421–428, 1999. [[CrossRef](#)]

Konstantoupoulou I, Vassilopoulou L, Mavragani-Tsipidou P, Scouras ZG. Insecticidal effects of essential oils. A study of the effects of essential oils extracted from eleven greek aromatic plants on *Drosophila auraria*. **Experientia**, 48(6):616–619, 1992. [[PubMed](#)]

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). **Cancer Cause and Control**, 6(6):545–550, 1995. [[PubMed](#)]

Lewi DM, Hopp HE, Escandon AS. Sunflower (*Helianthus annuus* L.). **Methods in molecular biology**, 343: 291–297, 2006. [[CrossRef](#)]

Liang Q. et al. Florets of sunflower (*Helianthus annuus* L.): Potential new sources of dietary fiber and phenolic acids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 61, 14:3435–3442, 2013. [[CrossRef](#)]

Lu HZ. Effects of beta-carotene on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. **Zhongguo Yao Li Xue Bao**, 17(4):317–320, 1996. [[PubMed](#)]

Lusas EW. Sunflower seed protein. In: Altschul AM, Wilcke HL. **New Protein Foods**. Academic Press, p.393–433, 1985.

Macías FA. et al. Helikauranoside A, a new bioactive diterpene. **Journal of Chemical Ecology**, 34(1): 65–69, 2008. [[Link](#)]

Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Jr VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.23, n. 3, p.429-438, 2002. [[CrossRef](#)]

Mackenzie D. Swallow it whole. **New Sci**, 2292: 38–40, 2001.

Mckeown-Eyssen GE, Bright-See E. Dietary factors in colon cancer: international relationships. **Nutrition and Cancer**, 6(3):160–170, 1984. [[PubMed](#)]

Mello Silva Oliveira N. et al. *In vitro* mutagenicity assay (Ames test) and phytochemical characterization of seeds oil of *Helianthus annuus* Linn (sunflower). **Toxicology Reports**, 3: 733–739, 2016. [[CrossRef](#)]

Menéndez S, Falcón L, Simón DR, Landa N. Efficacy of ozonised sunflower oil in the treatment of *Tinea pedis*. **Mycoses**, 45(8): 329–332, 2002. [[PubMed](#)]

Meydani SN, Lichtenstein AH, White PJ, Goodnight SH, Elson CE, Woods M et al. Food use and health effects of soybean and sunflower oils. **Journal of the American College of Nutrition**, v10(5): 406–428, 1991. [[PubMed](#)]

Miguel MD, Miguel OG. **Desenvolvimento de Fitoterápicos**. São Paulo: Probe Editorial, 1999.

Mitscherg LA, Rao GS, Veysoglu T, Drake S, Haas T. Isolation and identification of trachyloban-19-oic and (-)-kaur-16-en-19-oic acids as antimicrobial agents from the prairie sunflower, *Helianthus Annuus*. **Journal of Natural Products**, 46(5): 745–746, 1983. [[CrossRef](#)]

Montero ACR, Yousy GC, Zullyt Z R, Gladys FL, Jesús MM. Evaluación genotóxica del OLEOZON mediante los ensayos de micronúcleos en medula ósea y sangre periférica de ratón. *Revista CENIC: Ciencias Biológicas*, 299(3): 200–202, 1998. ISSN 0258-6002 [\[Link\]](#)

Myers C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Seminars in Oncology*, 25(4):10–14, 1998. [\[PubMed\]](#)

Nakayama M, Ju HR, Sugano M, Hirose N, et al. Effect of dietary fat and cholesterol on dimethylbenz[a]–anthracene-induced mammary tumorigenesis in Sprague–Dawley rats. *Anticancer Research*, 13(3): 691–698, 1993. [\[PubMed\]](#)

Ortonne JP, Clevy JP. Physiology of cutaneous cicatrization. *La Revue du Praticien*, 44(13):1733-1737, 1994.

Painter RB. Inhibition of DNA replicon initiation by 4–nitroquinoline 1–oxide, adriamycin, and ethyleneimine. *Cancer Research*, 38(12, p.4445–4449, 1978.

Plohmann B, Bader G, Hiller K, Franz G. Immunomodulator and antitumoral effects of triterpenoid saponins. *Die Pharmazie*, 52(12):953–597, 1997. [\[PubMed\]](#)

Pommier Y, Schwartz RE, Zwelling LA, Kohn KW. Effects of DNA intercalating agents on topoisomerase II induced DNA strand cleavage in isolated mammalian cell nuclei. *Biochemistry Including Biophysical Chemistry and Molecular Biology*, 24(23): 6406–6410, 1985. [\[CrossRef\]](#)

Purves D. et al. Genotoxicity testing: current practices and strategies used by the pharmaceutical industry. *Mutagenesis*, 10(4):297–312, 1995. [\[CrossRef\]](#)

Rashid U, Anwar F, Arif M. Optimization of Base Catalytic Methanolysis of Sunflower (*Helianthus annuus*). *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48:1719–1726, 2009. [\[CrossRef\]](#)

Rao GN, Ney E, Herbert RA. Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c–neu breast cancer oncogen. *Breast Cancer Research*, 64(3): 287–296, 2000. [\[Link\]](#)

Rao YK. et al. Total synthesis of heliannone A and (R,S)-heliannone B, two bioactive flavonoids from *Helianthus annuus* cultivars. *Journal of Natural Products*, 64(3): 368–369, 2001.

Reeve VE, Bosnic M, Boehm–Wilcox C. Dependence of photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in the hairless mouse on dietary polyunsaturated fat. *Cancer Letters*, 108(2): 271–279, 1996. [\[PubMed\]](#)

Ricardo GA, Zullyt ZR, Yilian L, et al. Efecto del OLEOZON® frente a lesiones gástricas inducidas por indometacina en ratas (Effect of OLEOZON® on gastric lesions induced by indomethacin in rats). *Revista Electrónica de Veterinaria*, 8(9):1–6, 2007. [\[Link\]](#)

Rodrigues KL, Cardoso CC, Caputo LR, Carvalho JC, Fiorini JE, et al. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. *Inflammopharmacology*, 12(3): 261–270, 2004. [\[PubMed\]](#)

Rojas–Molina M, Campos–Sánchez J, Analla M, Muñoz–Serrano A, Alonso–Moraga A. Genotoxicity of vegetable cooking oils in the *Drosophila* wing spot test. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, 45(1): 90–95, 2005. [[CrossRef](#)]

Sadzuka Y, Sugiyama T, Shimoi K, Kinae N, Hirota S. Protective effect of flavonoids on doxorubicin–induced cardiotoxicity. **Toxicology Letters**, 92(1):1–7, 1997. [[CrossRef](#)]

Saini S, Sharma S. Antidiabetic effect of *Helianthus annuus* L., seeds ethanolic extract in streptozotocin–nicotinamide induced type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 5(2): 382–387, 2013. [[Link](#)] ISSN: 0975-1471

Salerno JW, Smith DE. The use of sesameoil and other vegetable oils in theinhibition of human colon cancer growth *in vitro*. **Anticancer Research**, 11(1): 209–215, 1991. [[PubMed](#)]

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline–induced cardiotoxicity. **Annals of Internal Medicine**, 125(1): 47–58, 1996.

Shepherd G. Conhecimento de diversidade de plantas terrestres do Brasil. In: LEWINSOHN, T. M.; PRADO, P. I. **Biodiversidade brasileira**. Síntese do estado atual do conhecimento. São Paulo: Contexto, 2002.

Tavares W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. In: Introdução ao estudo dos antimicrobianos. Rio de Janeiro: Atheneu, 1996.

Trost VW. Characterization of com oil, soybean oil and sunflower oil nonpolar material. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 66: 325–333, 1989. [[CrossRef](#)]

Tuyns A J, Kaaks R, Haelterman M. Colorectal cancer and the consumption of foods: a case–control study in Belgium. **Nutrition and Cancer**, 11(3):189–204, 1988. [[PubMed](#)]

Van Acker FAA, Van Acker SA, Kramer K, Haenen GR, et al. 7–Monohydroxyethylrutoside protects against chronic doxorubicin–induced cardiotoxicity when administered only once per week. **Clinical Cancer Research**, 6(4):1337–1341, 2000. ISSN 1557 3265 [[PubMed](#)]

Van Acker SA. et al. Monohydroxyethylrutoside as protector against chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity. **British Journal of Pharmacology**, 115(7): 1260–1264, 1995. ISSN 14765381

Varanda E. Atividade mutagênica de plantas medicinais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 27(1):1–7, 2006. ISSN 1808-4532 [[Link](#)]

Vasconcelos E. The usefulness of topical application on of essential fatty acids to prevent pressure ulcers. **Ostomy/Wound Management**, 43(5): 48–52, 1997. [[PubMed](#)]

Venkatesh P, Shantala B, Jagetia GC, Rao KK, Baliga MS. Modulation of Doxorubicin–Induced Genotoxicity by *Aegle marmelos* in Mouse Bone Marrow: A Micronucleus Study. **Integrative Cancer Therapies**, 6(1): 42–53, 2007. [[CrossRef](#)]

Verreault R, Brisson J, Deschênes L, Naud F, Meyer F, Bélanger L. Dietary fat in relation to prognostic indicators in breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, 80(11): 819–825, 1988. [[PubMed](#)]

Vidhya N, Devraj SN. Antioxidant effect of eugenol in rat intestine. **Indian Journal of Experimental Biology**, 37(12):1192–1195, 1999. [[PubMed](#)]

Warner KA, Mounts TL, List GVR. Effects of added tocopherols on the flavor stability of purified vegetable oils. **Inform**, 1:326, 1990.

Zamora ZR, Idavoy DT, Suárez MB, Hernández D, Rosales FH. OLEOZON® oral tratamento efectivo en la giardiasis experimental. **Revista CENIC: Ciências Biológicas**, 37: 39–42, 2006. ISSN 2221-2450

Zanoschi C, Ciobanu C, Verbuță A, Frîncu D. The efficiency of some natural drugs in the treatment of burns. **Revista Medico-Chirurgicala**, 95(1–2): 63–5, 1991.

Zweier JL. Reduction of O<sub>2</sub> by iron–adriamycin. **The Journal of Biological Chemistry**, 259(10): 6056–6058, 1984. [[PubMed](#)]

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 29/06/2017 | Aceite: 21/11/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Boriollo MFG, Silva TA, Silva JJ, Netto MFR, Höfling JF, Chavasco JK. Genotoxicidade de *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 173-188. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/537>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---



# ***Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni**

## ***Morinda citrifolia*: Facts and Risks About the use of noni**

---

DOI 10.5935/2446-4775.20170027

**Barbosa, Andréia F.<sup>1</sup>; Costa, Isabelly C. De M.<sup>1</sup>; Zucolotto, Silvana M.<sup>1</sup>; Giordani, Raquel B.<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Laboratório de Farmacognosia - Rua General Gustavo Cordeiro de Farias, s/n, CEP: 59010-180, Natal, RN, Brazil.

\*Correspondência: [raquebg@hotmail.com](mailto:raquebg@hotmail.com)

---

### **Resumo**

*Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae), popularmente conhecida como noni, é amplamente utilizada na Polinésia e no Havaí, para tratamento de diversas patologias, como: dislipidemia, diabetes, câncer, hipertensão, cicatrização, dentre outras. Atualmente, observa-se também o uso exacerbado no Brasil, especialmente na região Nordeste, onde a planta se adaptou bem. Porém, ainda não há certeza da sua eficácia, e muitas pesquisas sobre a ação terapêutica do noni estão em desenvolvimento, embora os resultados sejam bastante controversos. O que torna o noni uma planta diferenciada e que requer atenção especial é seu potencial hepatotóxico. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) fundamenta a sua recomendação de não utilizar o noni, também, com base em relatos de toxicidade em humanos. Este trabalho é uma revisão da literatura, com objetivo de avaliar o potencial terapêutico desta planta de acordo com os estudos já desenvolvidos. Dessa forma, é possível realizar uma análise crítica do uso irracional desta planta e contribuir com a divulgação de possíveis riscos à saúde.

**Palavras-chave:** *Morinda citrifolia*. Fitoterapia. Atividade farmacológica. Toxicidade.

### **Abstract**

*Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae), noni, is used in Polynesia and Hawaii in folk medicine against several pathologies. Nowadays it is in process an irrational and dangerous use by Brazilians, especially in Northeastern, since this species is easily cultivated in our climate. The evaluable scientific evidences are not enough to guarantee the noni effectiveness and security. The point is the hepatotoxic potential by noni use. The Brazilian sanitary authorities recommend that the population should not use noni founded on some reported hepatotoxic cases. This paper aims to compile information about chemical, pharmacological and toxicological aspects regarding noni scientific data to contribute to the knowledge about the possible risks to health.

**Keywords:** *Morinda citrifolia*. Phytotherapy. Pharmacological potential. Toxicity.

---



## Introdução

O uso de *Morinda citrifolia* L. (**FIGURA 1**), conhecida vulgarmente como: noni, *Índia mulberry*, *iada*, *nono*, *canary*, *Wood* ou *mengkudu*, vem crescendo rapidamente no Brasil, embora seja uma planta nativa do Sudeste da Ásia, Indonésia e Polinésia (Wang e Su, 2001). Endêmica em regiões tropicais, *M. citrifolia* é utilizada há muito tempo na terapêutica pelos polinésios, para o tratamento de diversas doenças, como: diabetes, câncer, hipertensão, distúrbios menstruais, artrite e, ainda, como antimicrobiano, anti-inflamatório, antioxidante, dentre outros (Rao e Subramanian, 2009; West et al., 2007; Potterat e Hamburger, 2007). A planta se adaptou bem às características edafoclimáticas do Brasil e aplica-se adequadamente à problemática do uso irracional de plantas. Considerando que ainda não há evidências suficientes que comprovem sua eficácia, muitas pesquisas sobre a ação terapêutica do noni estão em desenvolvimento, embora os resultados sejam bastante controversos. As publicações com a espécie, em sua maioria, tratam de resultados obtidos com modelos *in vivo* ou *in vitro*, que não respondem à questão que se apresenta: em quais condições o uso do noni é seguro para o consumo humano?

**FIGURA 1:** Fruto e partes aéreas de *Morinda citrifolia*.



Fonte: Di Maio; Oliveira, 2015.

Este artigo apresenta uma revisão da literatura disponível em bases de dados científicas públicas sobre a espécie *M. citrifolia*. Destacam-se os aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos, de modo a apresentar fonte de informação atualizada aos interessados em desenvolver pesquisas que ajudem na complexa avaliação da relação risco/benefício do uso terapêutico do noni e, conseqüentemente, a promoção do uso racional dessa planta na medicina popular. É importante destacar que o resultado apresentado está de acordo com as conclusões dos autores de cada artigo analisado.

## Aspectos botânicos

A espécie *Morinda citrifolia* L. pertence à família Rubiaceae; subfamília Rubioideae; ao gênero *Morinda* e é da espécie *M. citrifolia*. A árvore pode ter de 3 a 10 metros de altura, na sua forma adulta. Segundo Pawlus e Kinghorn (2007), existem duas variedades de *M. citrifolia* reconhecidas, *M. citrifolia* var. *citrifolia* e *M. citrifolia* var. *bracteata*. Entretanto, na maioria das publicações essa distinção não é feita e a nomenclatura

observada é apenas *M. citrifolia*. As características botânicas diferem discretamente entre as espécies de forma que um observador leigo não as distingue.

## Aspectos químicos

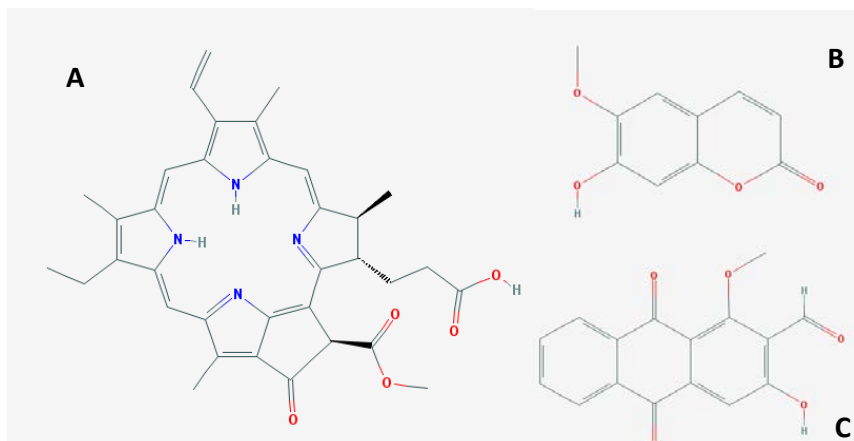
Os procedimentos para preparação dos extratos a partir das folhas e frutos do noni são diversos, destacando-se a maceração e decocção, utilizando-se solventes alcoólicos e aquosos, respectivamente. Aliado a isso, a maioria das fontes pesquisadas relata procedimentos prévios de secagem como liofilização e *spray dryer* para tratar os frutos, raízes e folhas antes da extração. Conforme observado (**TABELA 1**), as principais classes de compostos isolados da *M. citrifolia* pertencem aos: flavonoides (Long et al., 2009), lignanas, triterpenoides (Lishuang et al., 2011), iridoides (Kamiya et al., 2008) e antraquinonas, assim como os compostos derivados da benzofenona, denominados moritrinfolinas A (1) e B (2) (Deng et al., 2011). Em estudo de Long et al (2009) os compostos americanina D, ácido logânico, rodolatosídeo 4-etil-2-hidroxi-succinato foram identificados pela primeira vez.

Produtos naturais com importantes atividades biológicas em diferentes sistemas também foram isolados a partir do noni. Dentre eles, um metabólito da clorofila chamado feoforbida (**FIGURA 2A**) apresenta potencial interesse, como foto sensor na terapia fotodinâmica para tratamento do câncer (Cui et al., 2014). Muitos estudos, sobre esse tema, estão sendo publicados, o que reflete a relevância desta molécula como alternativa terapêutica, desenvolvida com o auxílio da nanotecnologia (Till et al., 2016). A feoforbida atua de forma citostática seletiva, em comparação a células normais, em células de glioblastoma com IC<sub>50</sub> na ordem de microgramas/ml (Cho et al., 2014). Ainda, a atividade antiproliferativa tem sido observada em outras linhagens celulares, como câncer de mama, melanoma, câncer de intestino (Baudelet et al., 2013) e mais recentemente em tumores de boca (Kim et al., 2016; Ahn et al., 2016).

Destaca-se também no noni a ocorrência de 6-metoxi-7-hidróxicumarina (**FIGURA 1B**), também chamada de escopoletina, metabólito de ocorrência em diversas famílias vegetais. Essa cumarina é relevante porque promissoras atividades biológicas já foram reportadas, tais como: antiangiogênica (Beh et al., 2012), hepatoprotetora (Kang et al., 1998), antioxidante (Shaw et al., 2003), espasmolítica (Oliveira et al., 2001) e antiproliferativa em câncer de próstata humano (Liu et al., 2001). Em estudo recente foi reportado o potencial antineovascularização em tumor colo-retal, demonstrando atividade antitumoral *in vivo* com IC<sub>50</sub> 0,06µM (Tabana et al., 2016).

Adicionalmente, pode-se destacar a antraquinona damnacanthal (**FIGURA 1C**), de ocorrência no noni e em outras espécies da família Rubiaceae. O interesse nesse metabólito é devido ao seu potencial antitumoral, visto que apresenta importante atividade inibitória de diferentes tirosinas quinases em concentrações na ordem de nanomolar (Faltynek et al., 1995; Nualsanit et al., 2012; García-Vilas, Quesada e Medina, 2015). Diferentes mecanismos de ação *in vitro* e *in vivo* já foram propostos, dentre eles a inibição do ciclo celular e a indução de apoptose em células de câncer bucal e de mama (Shaghayegh et al., 2016; Aziz et al., 2014) e, também, a inibição da expressão de ciclinas D1 (Sukamporn et al., 2016). Algumas tirosinas quinases inibidas pelo damnacanthal estão relacionadas com a angiogênese. Desta forma, um estudo recente demonstrou a atividade antiangiogênica *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* (García-Vilas, Quesada e Medina, 2017).

**FIGURA 2.** Estrutura química da feofoorbida (A), escopoletina (B) e Dhamnacanthal (C): exemplos de moléculas bioativas presentes no noni.



Observa-se, portanto, que moléculas bioativas relevantes e correntemente investigadas ocorrem no noni, o que nos permite hipotetizar que o consumo desta planta pode ter impactos positivos e negativos sobre a saúde do usuário de acordo com a forma de consumo. Assim, reitera-se a necessidade de estudos científicos que possam contribuir para esclarecer em quais condições de consumo o noni é efetivamente seguro.

## Etnofarmacologia do noni

A espécie *M. citrifolia* é bastante empregada pela população da Polinésia, há mais de 2000 anos, no uso em suco da fruta do noni para diversas finalidades, tais como: antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral, antihelmíntica, analgésico, hipotensora e anti-inflamatória. De acordo com os relatos da população e a literatura disponível, as partes do noni mais utilizadas na medicina tradicional são os frutos, seguido pelas raízes e folhas. Segundo Pawlus e Kinghorn (2007), as folhas e fruto são comercializados na forma de comprimidos e chás, no entanto a maior parte do consumo se dá na forma de suco da fruta.

No Havaí, esta é a segunda espécie mais consumida pela população. Fora do Brasil o noni é visto como alimento, reconhecendo-se que ele apresenta algumas atividades farmacológicas, quando comparado a outros sucos, segundo o *Scientific Committee on Food*. *Noni juice*<sup>®</sup> (suco de noni) e *Tahitian Noni*<sup>®</sup> são nomes comerciais do produto industrializado, os quais são compostos pelo suco da fruta do noni (89%) e uva (11%), publicados pela *European Commission* (2002). Segundo Basar (2011), a escopoletina e o ácido (2E, 4Z, 7Z) – decatrienoico (DTA) são utilizados para verificar a autenticidade dos sucos industrializados vendidos, não sendo indicado o teor mínimo requerido.

Não há relatos de quando o noni foi introduzido no Brasil, contudo essa espécie se adaptou muito bem ao nosso clima e, atualmente, é cultivada em pomares caseiros especialmente na região Nordeste. Diante da disseminação dos relatos dos benefícios do noni entre a população, ele tem sido consumido em larga escala no estado do Rio Grande do Norte. Os usuários defendem algumas propriedades, tais, como: anti-hiperlipêmico, hipotensor, anti-inflamatório, cicatrizante, antialérgico, pró rejuvenescimento, estimulante sexual, dentre outras. Segundo Souza et al (2010), a cada parte da planta é atribuída uma diferente propriedade medicinal. O seu consumo é feito, na maioria das vezes, junto com o suco de uva para mascarar o sabor e o cheiro desagradável característicos do noni. Ainda, alguns populares fazem mistura

da fruta com bebidas alcoólicas, no intuito de obter melhores resultados. Há relatos de uso de farinha, produzida a partir das folhas como multi mistura, com propriedades emagrecedoras.

Essa situação torna-se relevante e problemática, uma vez que o uso popular do noni não está descrito em fontes seguras e, ainda, por ser uma planta exótica não tem uso tradicional relatado por comunidades brasileiras. Por outro lado, há diversas informações e materiais impressos sendo veiculados em feiras livres com o objetivo de destacar as propriedades curativas do suco caseiro do fruto da planta, propagando apenas benefícios, muitos deles ainda sem comprovações científicas.

“O fruto tropical de 101 aplicações medicinais”, este é o título de um material impresso contendo informações empíricas distribuído em locais que vendem o noni, especialmente em feiras livres no Rio Grande do Norte. Nesse material pode-se encontrar a descrição de propriedades relacionadas ao reforço do sistema imunológico, regulações celulares, tratamento de dependência química, combate ao vírus da AIDS, entre outras. Nesse impresso contém vários relatos de supostos médicos reafirmando os benefícios do noni, como sendo uma alternativa terapêutica para aquelas doenças que a alopatia não consegue tratar. Até o momento, não há referências bibliográficas com rigor científico que confirmem as propriedades atribuídas a qualquer preparado feito a partir do noni. Algumas evidências positivas, embora não clínicas, são encontradas para o produto comercial *Noni Juice*<sup>®</sup> ou *Tahitian noni*<sup>®</sup> que se trata de um alimento funcional e não uma alternativa terapêutica. O pronunciamento oficial da ANVISA em relação ao noni evidencia que, devido à ausência de histórico de consumo no Brasil, a comercialização de qualquer alimento contendo esse ingrediente só será permitida após a comprovação de sua segurança de uso e registro, conforme determinam a Resolução nº. 16/1999 e a Resolução RDC nº. 278/2005, respectivamente. Ressalta-se que, de acordo com o artigo 56 do Decreto-Lei nº. 986/69, os produtos com finalidade terapêutica ou medicamentosa não são considerados alimentos.

## Efeitos biológicos: atividade farmacológica e toxicológica

Devido ao amplo uso etnofarmacológico do noni, especialmente em alguns países e também como *Noni Juice*<sup>®</sup>, a busca por comprovação científica das propriedades da planta por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* está crescendo. Algumas metodologias de ensaio farmacológico demonstram um potencial para o noni, embora a carência de estudos clínicos persista. Conforme sumarizado (**TABELA 2**), as principais atividades verificadas são: antioxidante, dislipidêmica, hipotensora, cicatrizante, antimicrobiana, analgésica, dopaminérgicas e melhora no desempenho sexual (Krishnaiah et al., 2013; Mandukhail, Aziz e Gilani, 2010; Basar et al., 2010; Potterat e Hamburger, 2007; Mompilé et al., 2014; Ferradas, Abanto e Reyes, 2014; Pandey et al., 2014; Song, Fengjuan e Wang, 2015). Além disso, o *Noni Clinical Research Journal*, em sua primeira edição também relata que o noni tem atividade imunossupressora, quando utilizado por pacientes imunocomprometidos pelo vírus da AIDS. De outro lado, aumentou a resposta imune quando testado em ratos, observando-se um maior número de macrófagos e linfócitos, segundo Fletcher e colaboradores (2013). O que torna o noni uma planta diferenciada e que requer atenção especial é seu potencial hepatotóxico, conforme estudos listados (**TABELA 3**). A ANVISA fundamenta a sua recomendação de não utilizar o noni também com base em relatos de toxicidade em humanos.

Stadlbauer et al (2005) relataram dois casos em que apresentam hepatotoxicidade relacionados ao consumo de suco do noni. Um homem de 29 anos com histórico de hepatite medicamentosa apresentou

um quadro de insuficiência hepática aguda. O paciente teve um ataque fulminante após ter consumido 1,5 litros do suco *Tahitian Noni*® nas três semanas anteriores, além de ter ingerido diariamente, nove dias antes, uma mistura de ervas chinesas, contendo: *Bupleuri*, *Pinellia*, *Scutellaria*, *Codonopsis*, *Glycyrrhiza*, *Schizonepeta* e *Paeonia*. A causa dessa doença hepática poderia estar relacionada ao consumo do suco de noni. No entanto, os componentes da mistura de ervas também deveriam ser avaliados quanto à toxicidade. Outro caso relatado foi de uma paciente de 62 anos que apresentou um quadro de hepatite aguda. Em um período anterior, a paciente foi diagnosticada com leucemia e tratada até remissão do quadro. Durante esse período, a função hepática estava normalizada. Porém, dois meses antes de ser internada, a paciente relatou ter ingerido 2 litros do suco *Tahitian Noni*®. Após a ingestão do suco a paciente teve um aumento nas transaminases e a suspeita clínica levou a um diagnóstico de hepatite viral. Porém, exames descartaram esse diagnóstico. A suspensão do uso do suco fez com que as transaminases voltassem ao normal, apresentando novamente relação entre o consumo do noni e a doença hepática.

West (2006) relatou um caso em que a paciente teve uma intoxicação após a ingestão do suco, salientou também que esta paciente esteve em uma região endêmica de hepatite E, em que os sintomas se confundem com os da doença. Como não foram feitos testes para hepatite, não se pode afirmar que a hepatotoxicidade foi ocasionada pelo suco do noni.

Andrada et al (2007) descreveram que uma paciente chegou ao hospital com dor abdominal, icterícia leve, náuseas e vômito. Foi realizada a anamnese da paciente e os sintomas indicavam um suposto diagnóstico de hepatite, pois a paciente apresentava a bilirrubina total (BT) e a bilirrubina direta (BD) elevadas, assim como as demais transaminases ALT, AST, GGT e tempo de protrombina. Após a realização dos exames, os médicos continuaram a investigar, quando a paciente relatou que duas semanas antes de se internar tinha ingerido, no Equador, um preparo de ervas de nome NONI. Após algumas semanas de tratamento o quadro clínico voltou ao normal.

Os testes de toxicidade descritos na literatura são bastante controversos, o que sinaliza para a necessidade de investigação adicional e melhor padronizada para a geração de resultados confiáveis. Destaca-se que, poucos são os estudos de toxicidade ou atividade biológica que utilizam o fruto em forma de suco no intuito de reproduzir a principal forma de consumo popular. Esse fato torna-se relevante porque as substâncias variam quali e quantitativamente de acordo com o procedimento de extração empregado e a parte do vegetal utilizada. Destaca-se neste trabalho, a necessidade de estudos de consumo do suco durante longos períodos, e discussões sobre os impactos de toxicidade aguda e crônica, além da grande necessidade de estudos clínicos.

## Considerações Finais

As informações disponíveis na literatura são insuficientes para analisar a ação tóxica do noni. Estudos clínicos são necessários para busca da comprovação do seu efeito terapêutico e para avaliação da segurança no uso, por meio da determinação de sua concentração tóxica, visando à promoção da qualidade de vida da população que utiliza esta espécie com finalidade terapêutica. A população deve ser conscientizada de que a ANVISA desaconselha o uso do noni e, os efeitos tóxicos já relatados deveriam ser propagados como um alerta visando à prevenção de novos casos.

TABELA 1. Compostos químicos já relatados para o noni.

Parte da planta	Tipo de extrato	Purificação	Classes de metabólitos	Compostos isolados	Referências
Folhas	Não descrito	Não descrito	Iridoide Flavonoide glicosilado Triterpeno	Não descrito	Potterat e hamburger , 2007
Folhas	Extrato etanolico	Não descrito	Compostos fenolicos	5, 15-dimetilmorindol, ácido ferúlico, ácido p-hidroxicinamico, metil 4- hidroxibenzoato, ferulato de metilo, e metil 4-hidroxicinamato	Zhang et al., 2016
Folha	Metanolico	Não descrito	Não descrito	Feoforbida	Ratnoglik et al., 2014
Frutos	Aquoso, etanolico, metanol/acetona,	Não descrito	Flavonoides, antocianinas, carotenoides, vitamina c	Não descrito	Palioto et al., 2015.
Fruto	Metanol Diclorometano	Partição líquido-líquido N-butanol	Flavonoides glicosilados Antraquinonas Lignanas	O ( $\beta$ -d-glucopiranosil) -1-o-octanoil- $\beta$ -d-glucopiranosose 2-o-( $\beta$ -o-glucopiranosil) -1-octanoil $\beta$ -d-glucopiranosose 2,6-di- $\alpha$ - $\beta$ -d-glucopiranosil-1-o - hexanoil- $\beta$ -d-glucopiranosose 2,6-di- $\alpha$ - ( $\beta$ -d glucopiranosil) -1-o hexanoil- $\beta$ -d-glucopiranosose	Kim et al., 2010
Frutos	Metanólico	Partição líquido-líquido Acetato de etila	Antraquinonas Cumarinas	Morinaftalenona Escopoletina 1,3-dimetoxi-antraquinona 1, 2-dihidroxiantraquinona	Siddiqui et al., 2007
Frutos	Aquoso e hidroalcoólico	Sohxlet Etanol Clorofórmio	Polissacarídeo Antraquinona Alcaloide	Não descrito	Nayak e mengi, 2010
Noni juice (suco)	Não descrito	Partição líquido-líquido Hexano Acetato de etila	Polissacarídeos Iridoide	1-o-(3'-metilbut-3'-enil) - $\alpha$ -d- glicopiranosose	Samoylenko et al., 2006

		<i>N</i> -butanol		Succinato de metil de 1- <i>n</i> -butil-4-(5'-formil-2'-furanil) 4-epi-borreriagenina Ácido asperulosídico Ácido acetilasperulosídico 1- <i>n</i> -butil-4-metil-2-hidroxisuccinato 1- <i>n</i> -butil-4-metil-3- hidroxisuccinato	
Polpa do fruto (pó)	Metanólico	Partição líquido-líquido Acetato de etila <i>N</i> -butanol	Iridoide Polissacarídeos Terpenoides	Escopoletina Quercetina Rutina	West et al., 2011
Raiz	Extrato aquoso	Não informado	Não informado	Bajijiasu	Wu et al., 2015
Raiz	Metanólico	Partição líquido-líquido Clorofórmio Acetato de etila <i>N</i> -butanol	Iridoídes Antraquinonas	Ácido diacetilasperulosídico Ácido asperulosídico Damnacantal-3- $\alpha$ - $\beta$ -d- primeverosídeo Lucidina 3- $\alpha$ - $\beta$ -d-primeverosídeo Morindona 6- $\alpha$ - $\beta$ -d primeverosídeo	Kamiya et al., 2008
Raiz	Não descrito	Não descrito	Polissacarídeos Antraquinonas Lignina Fitoesterol Carotenoide Monoterpenos	Rubidiana Damnacantal Alzarina-1-metil eter naftoquinona	Potterat e hamburger., 2007
Raiz	Etanólico	Não descrito	Polifenóis Glicosídeos Lignana Cumarina	Escopoletina 7-hidroxycumarina 4-hidroxycumarina	Ikeda et al., 2009
Raiz	Metanólico	Partição líquido-líquido Hexano Clorofórmio	Antraquinonas	5, 6, 1 hidroxiantraquinona 1-hidroxi-2-(hidroximetil) -3- metoxiantraquinona 2-hidroxi-3-metoxi-antraquinona 6-hidroxi-1-metoxi-2 metilantraquinona 1,2,5 -tri-hidroxi-3- metilantraquinona Ciwujiatona Morintrifolina a Morintrifolina b	Deng, 2011

Semente	Etanólico 95%	Partição líquido-líquido Éter de petróleo Acetato de etila N-butanol	Flavonoides Triterpenos Ligninas Iridooides Antraquinonas	Americanina d Americanina Ácido logânico Rodolatosideo 4-etil-2-hidroxisuccinato	Long et al., 2009
Suco	Etanólico	Não descrito	Polissacarídeos	Não descrito	Bui, Bacic e Pettolino, 2006.

TABELA 2. Atividade farmacológica de morinda citrifolia.

Parte da planta	Tipo de extrato	Padronização do extrato	Dose/tempo de tratamento	Modelo	Resultados	Referências
Cápsulas de noni e placebo	Não informado	Não informado	Dose 400 mg	Estudo duplo cego randomizado. 100 mulheres a partir de 18 anos durante 3 ciclos menstruais.	Foi observada uma melhora nos sinais e sintomas em ambos os grupos, mas quando comparado o grupo teste com o grupo controle não houve uma melhora significativa.	Fletcher et al., 2013.
Folhas frescas	Extrato aquoso	Não informado	10 µl em cada orelha	Edema da orelha induzido, em ratos albinos machos.	Os resultados experimentais permitem a validação pré-clínica da atividade anti-inflamatória	Álvarez et al., 2014.
Folhas	Extrato aquoso	Feito o suco da folha com água destilada, este foi filtrado e liofilizado e o extrato foi dissolvido em 0,1% (v/v) de DMSO em PBS Solução	Dose de 750 ug/ml	Células de macrófagos raw 264.7	Este estudo demonstra o potencial de <i>m. Citrifolia</i> Deixa como uma intervenção terapêutica eficaz contra doenças inflamatórias.	Saraphanchotiwittha ya e Sripalakit, 2015.
Folhas	Não informado	Não informado	Dose de 150 mg/kg ou 300 mg/kg	Ratos	O extrato aumentou significativamente a contagem de linfócitos no sangue e reduziu o receptor do fator de crescimento epidérmico (egfr), que é um biomarcador de adenocarcinoma pulmão.	Lim et al., 2016.



Folhas	Não informado	Extracto morinda (0%, 10%, ou 15%) foi dissolvido em água (2,5 ml) e em etanol (0,5 ml). Em seguida, a formulação foi suspensa em hidroxietilcelulose (2%). Imidazolidinilureia (20 ml)	0,1 g / kg diárias.	Ratos	Não apresentaram resultados significativos	Serafini et al., 2011.
Folhas	Extrato metanolico e etanolico	Extração realizada com metanol a 50 ° c durante 6h	20,6 mg/ml	Células e vírus Huh7.5 Células e plasmídeo pfl-j6 / jfh1	Os extratos apresentaram resultados positivos contra o vírus da hepatite c.	Ratnoglik et al., 2014.
Folhas	Não informado	Não informado	70 ml	Pacientes de 29 a 47 anos infectados por <i>plasmodium</i> .	Alterações foram observadas em pacientes que fizeram o uso de controle e do extrato.	Olanayan e Babatunde, 2016.
Folhas	Extrato aquoso	Não informado	0,025%, 0,625%, 1,25%, 2,5%, e 5%)	Celulas de dentes terceiros ou pré molares, com pacientes com idades de 17 a 25 anos de idade.	Foi observado um possível potencial terapêutico de regeneração de osso e tecido peridental.	Boonanantanasarn et al., 2014.
Folhas	Extrato etanolico	Não informado	500 mg/l	Fungos <i>metarhizium anisopliae</i> Contra o vetor da malária, <i>anopheles stephensi</i> .	A planta e os fungos são promissores agentes larvicidas e pupicidal contra vetor da malária,	Kovendan et al., 2014.
Folhas	Extrato hidroetanólico	Não informado	10 ml/kg/4h durante 14 dias	Toxicidade aguda	O estudo demonstrou que não houve qualquer alteração visível nos animais. Não houve perda de peso após o tratamento.	West et al., 2007.
Folhas	Extrato etanólico	Qualitativa-saponinas, taninos, triterpenos, alcaloides e flavonoides.	150 mg/kg dia	*ratos	O noni demonstrou atividade cicatrizante, 70% dos animais feridos tratados com o extrato tiveram uma rápida cicatrização, assim como um menor tempo para a epitelização do tecido.	Basar et al., 2010.

Folhas	Extrato aquoso	Não informado	5 ml da planta/ 95 ml agno <sub>3</sub> em diferentes temperaturas por 10 dias	<i>Escherichia coli</i> , <i>pseudomonas aeruginosa</i> , <i>klebsiella pneumoniae</i> , <i>enterobacter aerogenes</i>	Tem atividade contra patógenos humano.	Sathishkuma et al., 2012.
Folhas e semente	Extratos alcoólicos, Hexânicos, clorofórmio e acetato de etilo.	Não informado	100mg	Cepas de <i>escherichia coli</i> (atcc 113-3) e <i>staphylococcus aureus</i> (atcc29737) e 3 cepas selvagens de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>escherichia coli</i> e <i>candida sp.</i> ,	Todos os extratos testados das folhas e sementes de <i>m. Citrifolia</i> (noni) tiveram atividade antimicrobiana contra as cepas estudadas	Mompié et al., 2014.
Frutos	Extrato aquoso	Não informado	1000 µg, 500 µg, 250 µg e 100 µg	<i>Candida albicans</i>	Efeito dose dependente para <i>cândida albicans</i> .	Barani et al., 2014.
Frutos	Frutos frescos picados	Não informado	100g/bezerro /dia	Bezerro	Observou-se redução nos níveis de colesterol total, triglicédeos, glicose, creatinina serica e ureia.	Anantharaj et al., 2015.
Frutos	Não informado	Não informado	Doses foram administradas de acordo com os grupos 9 ml (15 g) cada 8 horas por 2 dias para o primeiro grupo e, para o segundo dose 18 ml (30 g) a cada 8 horas por 2 dias.	Ensaio clínico paralelo aleatorizado com pacientes de 18 a 50 anos de idade.	O extrato possui maior atividade analgésica em doses de 30g.	Ferradas, Abanto e Reyes, 2014.
Fruto	Suco do fruto industrializado	Não informado	Dose 5 ml/24h	<i>Enterococcus faecalis</i>	A capacidade desinfetante foi satisfatória sugerindo o uso da espécie na ortodontia, sendo uso desta menos traumático para o paciente quando comparado ao nacl.	Murray et al., 2008

Fruto	Extrato aquoso fermentado	Não informado	Dose não informada tratamento de 20 dias	*ratos	O grupo tratado com o noni teve uma redução do nível de glicose de 300 mg/dl (dia 3) para 150 mg/dl (dia 20), enquanto o grupo padrão tratado com glibenclamida teve apenas uma redução de 125 mg/dl. Além disso os animais tratados com o noni tiveram um aumento de peso. Atividade hipoglicemiante e hepatoprotetora.	Nayak e Mengi, 2010
Fruto	Extrato etanólico	Não informado	10 ml/ kg por 1h	Estresse oxidativo acetilcolinesterase (ache) no modelo de amnésia induzida por escopolamina em ratos albino suíços.	O mecanismo de ação do noni contra a perda de memória ainda não é esclarecido, mas pode ser por sua ação colinérgica central. Atividade sobre a acetilcolinesterase	Pachauri et al., 2012
Fruto	Extrato acetato de etila	Não informado	200 e 400 mg / kg,	Ratos albino suíços.	Aumento significativo na memória de curto prazo e memória de longo, aumento nos níveis de serotonina e dopamina.	Muralidhar et al., 2010.
Frutos maduros	Extrato aquoso	Não informado	1000 µg / ml	Cepas streptococcus mutans mtcc 497, streptococcus mitis mtcc 2696	Os resultados sugerem que <i>m. Citrifolia</i> tem um efeito inibitório sobre estreptococos orais	Kumarasamy et al., 2014..
Frutos maduros	Extrato metanol	Maceração ocorreu durante 4h e foi concentrado e vácuo a 37°C	200 ml	Celulas adipocitas sw872 (atcc htb-92)	Os estudos celulares demonstraram que o noni foi capaz de de contrabalançar a acumulação de oxigênio.	Ruhomally et al., 2015.
Frutas maduras fermentadas	Extrato etanólico	Extrato fermentado em condições anaeróbicas por 48h a 37°C	25, 50, 100, 200 mg/ml	Linhagem de células epiteliais do cólon humano caco-2 (atcc; Htb-37)	Foi observado que o extrato promoveu o crescimento dos probióticos que aumentam a imunidade.	Huang et al., 2015.
Fruto maduro	Suco dos frutos	Não informado	1,5 l/4 kg de fruto de 3 a 10% do suco foi colocado na água dos ratos por 10 dias	*ratos machos	O resultado da melhora do estresse isquêmico foi dose dependente.	Harada et al., 2009.

Frutos	Extrato metanólico	Não informado	Dose 0,1; 1; 3; 5 e 10 mg/ml	Citotoxicidade frente a células do rim de filhotes de hamster e de macaco, células da laringe e células de mama humanas.	Concentrações de 0,1 e 1 mg/ml não demonstraram atividade. extrato quando demonstrou atividade relevante a partir da concentração de 3 mg/ml junto com mitocina. (fármaco antineoplásico)	Arpornsuwa e Punjanon, 2006.
Frutos	Extrato metanólico	Não informado	Dose 10 e 200mg	Ratos/edema de pata	Induz a ap-1(transcritor ativado de proteína), que induz a transformação de células na epiderme de ratos. Atividade anti tumoral. Atividade anti-inflamatória. Atividade antioxidante. Propriedades como antidiabético e hepatoprotetor.	Potterat e Hamburger, 2007.
Frutos	Extrato aquoso	Extrato aquoso 1kg/4l extrato etanólico 4l à 95%/7 dia	Dose 200 ml (humanos) 0,5 g/kg (animais)	Ensaio experimental não randomizado - homens, e mulheres de 18 a 45 anos; ratos wistar	O extrato aquoso apresentou uma atividade contra acidez estomacal.	Nima et al., 2012.
Frutos	Extrato metanólico	Não informado	500 g e 750 mg/kg dia	*ratos albinos wistar	Observou-se um ação anti osteoporose.	Shiwaikar et al., 2011.
Frutos	Extrato metanólico	Secos em estufa a 60°C durante 2 dias e reduzido a pó	Não informado	Membrana de permeação	O extrato apresentou atividade sequestradora de radicais livres.	Krishnaiah et al., 2013.
Frutos	Não informado	Não informado	50 mg / kg / dia e 100 mg / kg / dia por via oral	Ratos wistar machos pesando 150g-200g	O grupo tratado com noni mostrou uma diminuição significativa no colesterol total, triglicéridos e lipoproteínas de muito baixa densidade - colesterol em ambas as doses.	Shoeb et al., 2016.

Frutos	Extrato etanólico	Não informado	Para atividade antitumoral doses de 10mg / ml, e para atividade antimicrobiana doses de 1 mg / ml staphylococcus aureus, e 10 mg / ml para <i>escherichia coli</i> .	Células de melanoma b16-f10 e cepas de <i>staphylococcus aureus</i> and <i>escherichia coli</i> .	O extrato etanólico de <i>morinda citrifolia</i> L. Diminuiu a atividade celular e inibiu 45% da taxa de proliferação de células de melanoma b16-f10 tratada durante o período de estudo. O extrato etanólico de <i>morinda citrifolia</i> L. Frutas demonstrou atividade antimicrobiana ao inibir o crescimento de ambos os microrganismos estudados.	Candida et al., 2014.
Frutos	Extrato aquoso fermentado	3.000 g pasteurizado a 80°C/15 minutos. Armazenado a -20°C	Água destilada e o extrato aquoso 3, 6 e 9 ml / 6 semanas	*hamsters	Os hamsters aumentaram o peso corporal e aqueles com dieta suplementada pelo noni apresentaram maior atividade antioxidante.	Lin et al., 2013.
Frutos e folhas	Extrato etanólico	Não informado			O extrato dos frutos apresentou atividade sob a tirosina e a elastase, as folhas em especial sob a elastase. Dessa forma a planta pode ser um potencial produto para o desenvolvimento de cosmético.	Masuda, 2009.
Frutos e folhas	Extrato etanólico	Não informado	2µm durante 24-72h	Células de melanoma B16	A inibição da enzima tirosina quinase foi efetiva sobre as células de melanoma B16 com o uso do noni.	Masuda et al., 2012.
Frutos frescos	Extrato etanólico	Não informado	100, 200, 250 e 1000 mg/kg	Ratos / diabetes induzida por estreptozotocina	Os níveis elevados de glicose no sangue, hemoglobina glicosilada, uréia e creatinina sérica nos ratos diabéticos foram revertidos para valores próximos do normal após o tratamento. A dose que demonstrou melhor efeito foi 300 mg/kg, durante 30 dias.	Rao e Subramanian 2009.
Frutos maduros	Extrato metanólico	Não informado	500 a 750 mg/kg durante 90 dias.	*ratos fêmeas albinas.	Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva prevenido a osteoporose.	Shiwiakar et al., 2011.
Frutos maduros	Suco da fruta	Não informado	1,5 ml/4kg durante 7 dias	Camundongos machos.	As análises mostraram que o extrato facilita a liberação de insulina após o estresse isquêmico.	Harada et al., 2010.

Frutos maduros	Não informado	Não informado	5,0 mg/kg e 10,0 mg/kg/24h	Ratos albinos wistar.	Os ratos que fizeram uso do noni tiveram uma maior excreção de líquido, quando comparado com o grupo controle, mais essa excreção não foi superior quando comparado com o grupo que fazia uso de furosemida, além disso, observou-se apenas um aumento no volume de líquido e não de eletrólitos, sendo assim sem efeito diurético.	Shenoy et al., 2011.
Frutos maduros	Extrato metanólico	Acetato de etila, n-butanol	0,096, 0,19, 0,45, 0,82 e 1,41 mg / ml	Cultura de <i>candida albicans</i> , <i>escherichia coli</i> e <i>staphylococcus aureus</i>	Os derivados iridoides, deacetilasperulosídico e o ácido asperulosídico, causaram sensibilidade nas cepas testadas.	West et al., 2012
Frutos maduros	Extrato aquoso em $\text{KH}_2\text{PO}_4$	Não informado	1 ml/200 g/kg	*ratos wistar (machos)	O extrato de noni, assim como a escopoletina apresentam ação antiulcerosa.	Mahattanadul et al., 2011
Frutos quase maduros	Extrato aquoso em pbs	Não informado	Dose não informada/24h	<i>Candida albicans</i> (crescimento e indução de filamentos)	Noni induziu alterações morfológicas, mas não interferiu no crescimento da levedura.	Banerjee et al., 2006
Frutos secos	Hexano e acetato de etila	Não informado	Não informado	Ratos/edema de pata	Ação anti-inflamatória do suco: cox-1 e cox-2 de $32,7 \pm 9,3\%$ e $23,1 \pm 4,0\%$ ; indometacina: cox-1 e cox-2 de $26,8 \pm 6,7\%$ e $89,6 \pm 0,5\%$ .	Dussosoy et al., 2011
Frutos verdes frescos	Extrato metanólico	Não informado	<40mg / ml e <50mg/ml	Ratos	Observou-se efeitos agônistas e antagonistas dopaminérgicos, dose dependente	Pandy et al., 2014
Frutos verdes	Extrato etanólico	Não informado	0,5 ml/30min	Lipoproteína lpl de leite de bovino	O extrato demonstrou atividade inibitória da lpl após 30 min. De incubação.	Pak-Dek et al., 2008
Frutos, folhas e raízes	Extrato alcoólico	Não informado	1000 mg/kg	Ratos sprague-dawley	Atividade antilipidêmica e hipotensora do noni.	Mandukhail, Aziz e Gilani 2010

Purê tahitian noni®	Extrato de acetato de etila	Não informado	MI extrato/4h	Macrófagos de ratos e células de carcinoma hepático	O extrato com escopoletina e rutina demonstrou uma boa atividade anti-inflamatória e anticancerígena.	Nitteranon et al., 2011
Raiz	Extrato aquoso	Não informado	20 µg por rato	Ratos	Observou-se um aumento acentuado de testosterona.	Wu et al., 2015
Raizes	Extrato aquoso	Não informado	40g/kg	Ratos	O estudo demonstrou melhora no desempenho sexual, aumento do nível de testosterona e diminuição do nível de lh e gnrh	Song, Fengjuan e Wang, 2015
Raiz	Não informado	Não informado	Não informado	Células do cólon	Os 10 tipos de antraquinonas isoladas desse extrato apresentaram atividade antitumoral	Kamiya et al., 2010
Raiz	Extrato metanólico/ Butanólico	Não informado	Meoh, buoh (3 g / kg), damnacantal (10-100 mg/kg foi misturado e administrado)	Ratos/edema de pata	A raiz do noni indica ação antinociceptiva e anti-inflamatória, sendo o damnacantal possivelmente o ativo	Okusada et al., 2011
Raizes	Extrato hidroetanólico	Não informado	0,3 mg/ml e 0,06mg/ml do extrato	Jejuno de coelho, aorta e átrios de rato sprague dawley	No jejuno do coelho, houve uma inibição espontânea causando relaxamento, dependente das concentrações a 0,30 mg/ml a redução foi de 0,24-0,39 e a 0,06 mg/ml a redução foi de 0,05-0,08. Na aorta de coelho, também causou vasodilatação usando 1,68 mg/ ml o resultado foi de 1,30-2,19, e usando 0,76 mg/ml o resultado foi de 0,69-0,84. Átrios de cobaia, suprimiram a força e taxa de contração na dose de 2,52 mg/ml o resultado foi de 2,01-3,15, na dose de 2,69 mg/ml o resultado foi de 2,05-3,53. Em camundongos, o extrato não causou nenhuma mortalidade nem mudanças de comportamento numa dose de até 10 g/kg, quando comparado ao grupo controle.	Gilani et al., 2010

Raízes	Extrato metanólico	Não informado	3 g/kg/5 h	Ratos/ diabetes induzida por estreptozotocina	Após 5h de tratamento com noni os níveis glicêmicos atingiram os valores normais.	Kamiya et al., 2008
Raízes	Extrato etanólico	Etanol, 4l/temp. 50°C/1dia	2,4 mmol/l 1 à 3h	Células de câncer do cólon	Observou-se uma redução na proliferação das células atribuída aos compostos como a antraquinona damnacantal, inibidor da tirosina-quinase.	Lishuang et al., 2011
Raízes, frutos e folhas.	Extrato etanólico	Não informado	Dose não informada/24h	Potencial antioxidante Teste do tiocianato férrico e ácido tiobarbitúrico.	Noni apresentou atividade antioxidante inferior ao bht e $\alpha$ -tocoferol.	Zin et al., 2006
Suco de noni	Não informado	Não informado	Dose de 10%	Siha (hvp16 +) linha de células de câncer cervical	Noni aumentou a expressão de genes de reparo de dna por si só e em combinação com cisplatina.	Gupta, bajpai, e singh, 2015
Suco de noni Tahitian noni®.	Extrato aquoso	10 ml/kg/dia	0,4, 2 e 20 mg/kg	Ratos Wistar, *fêmeas.	O extrato de <i>m. Citrifolia</i> , apresentou um certo retardo na ossificação das ratas.	Marques et al., 2010
Suco do fruto	Não informado	Não informado	0,9% de noni em NACL e 3 mg/kg de doxurrubicina/14 dias	Tumor ascítico de Ehrlich em ratos balb C.	O noni mostrou atividade antitumoral através da via da caspase-3.	Taskin et al., 2009
Tahitian noni® juice (TNJ)	Suco concentrado	Não informado	Dose 1, 5 mg/ml por 16 dias	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> em ratos*	O noni modula o sistema imune através da ativação dos receptores CB2, e supressores da IL-4, mas o aumento da produção de IFN estimula as citocinas.	Palu et al., 2008

\*Modelo não informado.



TABELA 3. Compilação dos estudos acerca da ação toxicológica de *Morinda citrifolia*.

Tipo de extrato	Padronização do extrato	Dose/tempo de tratamento	Modelo	Resultados	Referências
Fruto triturado (purê)	Não informado	1500 µg/ml por 24 h 10ml/kg de rato	Linhagens de células hepáticas humanas e em ratos Sprague-Dawley.	O extrato do noni não apresentou atividade tóxica para a linhagem HEP G2.	West et al., 2009a
Fruto triturado (purê)	Não informado	150 µg/ml, dose oral 1,72, 3,43, 6,86 kg/ml	Linhagens de células HEPG2 (ratos).	O noni não exibiu toxicidade sobre as células HEPG2.	West et al., 2009b.
Fruto triturado (purê) e pasteurizado	Não informado	Dose 900 ml/kg	Ratos	Os testes não apresentaram alterações morfológicas nos órgãos dos animais.	West, Su e Jensen, 2008.
Xarope (concentrado)	Não informado	Dose de 0,1 a 10 %	Tecido de hepatócitos de ratos Wistar e teste de mutagenicidade com <i>Salmonella</i> sp.	Os efeitos tóxicos foram observados apenas com a maior concentração testada, isto é, 0,5%. Quando adicionado o suco de uva que é rico em quercetina (um mutagênico bacteriano) a incidência mutagênica foi maior do que quando o extrato foi testado sozinho.	Westendorf et al., 2007.
Infusão dos frutos	Não informado	Dose 1 g/250 ml de água deionizada por 10 min.	DNA de <i>E. coli</i> e ratos fêmeas/machos.	O teste oral demonstrou que a infusão das folhas não sugere potencial risco.	West et al., 2011.
Extrato metanólico dos frutos	Temp. AMB/7dias	Não informado	Hepa LCLC7 Hepatoma murino CELLS13	Hidroxiantraquinona. É um mutagênico para adenomas e adenocarcinomas do cólon, observou também que causava neoplasias em fígado de ratos, quando alimentados com esse composto contendo 1% dele na dieta. Mas o seu percentual nesse fruto é de 0,0002% w/w, não sendo levado em consideração esse fator.	Deng, 2011.
Extrato aquoso das folhas	Não informado	Dose de 2,5% do extrato	Produção e atividade de Forsfatase alcalina	A atividade enzimática não foi diminuída ou prejudicada e sim potencializada de 3-4 vezes.	Boonanantanasarn et al., 2014.

## Referências

- Ahn MY, Yoon HE, Moon SY, Kim YC, Yoon JH. Intratumoral photodynamic therapy with newly synthesized Pheophorbide a in murine oral cancer. **Oncology Research**. 2016; [Epub ahead of print]. ISSN: 1555-3906. [[PubMed](#)].
- Álvarez L, Vázquez AIF, Rodríguez CFJM, Delgado NG, Suárez HRC, Rodríguez ZM, et al. Preclinical validation of the topical anti-inflammatory effect of five medicinal plants. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. 2014; 19(1): 40-50. ISSN: 1028-4796. [[Link](#)]
- Anantharaj A, Jeyakumar S, Sathya MM, Sunder J. Biochemical and antioxidant effects in crossbred calves fed with *Morinda citrifolia*. **Journal of Applied Animal Research**. USA, 2015; 45: 252-255. ISSN: 0971-2119. [[CrossRef](#)]
- Andrada JMLP, Castilha SL, Olvera MDF, Vidal AA. Hepatotoxicidad grave asociada al consumo de *Noni* (*Morinda citrifolia*). **Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas**. Madrid, 2007; 99(3): 173-181. ISSN: 1130-0108. [[Link](#)]
- Aziz MY, Omar AR, Subramani T, Yeap SK, Ho WY, Ismail NH. Damnacanthal is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breast cancer cells. **Oncology Letters**. 2014; 7: 1479-1484. ISSN: 1792-1082. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- Banerjee S, Johnson AD, Csiszar K, Wansley DL, Mcgeady P. An Extract of *Morinda citrifolia* Interferes with the Serum-Induced Formation of Filamentous Structures in *Candida albicans* and Inhibits Germination of *Aspergillus nidulans*. **The American Journal of Chinese Medicine**. 2006; 34(3):503–9. ISSN: 1793-6853. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- Barani K, Manipal S, Prabu D, Ahmed A, Adusumilli P, Jeevika C. Anti-fungal activity of *Morinda citrifolia* (noni) extracts against *Candida albicans*: An *in vitro* study. **Indian Journal of Dental Research**. 2014; 25(2):188-190. ISSN: 1998-3603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- Basar S, Uhlenhut K, Högger P, Schöne F, Westendorf J. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (noni) Fruit. **Phytotherapy Research**. 2010; 1(24): 38-42. ISSN: 1099-1573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- Basar S. Identification of (2E, 4Z, 7Z) - Decatrienoic Acid in Noni Fruit and Its Use in Quality Screening of Commercial Noni Products. **Food Analysis Methods**. 2011; 4(1): 57–65. ISSN: 1936-976X. [[CrossRef](#)].
- Baudelet PH, Gagez AL, Bérard JB, Juin C, Bridiau N, Kaas R, et al. Antiproliferative activity of *Cyanophora paradoxa* pigments in melanoma, breast and lung cancer cells. **Marine Drugs**. 2013; 11(11): 4390-4406. ISSN: 1660-3397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- Beh HK, Seow LJ, Asmawi MZ, Abdul Majid AM, Murugaiyah V, Ismail N, et al. Anti-angiogenic activity of *Morinda citrifolia* extracts and its chemical constituents. **Natural Products Research**. 2012; 26(16): 1492–1497. ISSN: 1478-6419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Boonanantanasarn K, Janebodin K, Suppakpatana P, Arayapisit T, Rodsutthi JA, Chunhabundit P, et al. *Morinda citrifolia* leaves enhance osteogenic differentiation and mineralization of human periodontal ligament cells. **Dental Materials Journal**. 2014; 31(5): 157–165. ISSN: 1881-1361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Bui AKT, Bacic A, Pettolino F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni). **Phytochemistry**. 2006; 67(12): 1271–75. ISSN: 0031-9422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Candida T, França JP, Chaves AL, Lopes FA, Gaiba S, Sacramento CK, et al. Evaluation of antitumoral and antimicrobial activity of *Morinda citrifolia* L. grown in Southeast Brazil. **Acta Cirúrgica Brasileira**. 2014; 29 suppl 2: 10-14. ISSN: 1678-2674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Cho GM, Park GM, Kim SN, Amna T, Lee S, Shin WS. Glioblastoma-specific anticancer activity of pheophorbide a from the edible red seaweed *Grateloupia elliptica*. **Journal of Microbiology and Biotechnology**. 2014; 24(3): 346-353. ISSN: 1738-8872. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Cui BC, Yoon I, Li JZ, Lee WK, Shim YK. Synthesis and characterization of novel purpurinids as photosensitizers for photodynamic therapy. **International Journal of Molecular Sciences**. 2014; 15(5): 8091-8105. ISSN: 1422-0067. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Deng S, West BJ. Antidepressant effects of noni fruit and its active principals. **Asian Journal Of Medical Sciences**. 2011; 3(2): 79-83. ISSN: 2040-8773. [[Link](#)]

Di Maio FR, Oliveira JA. 2015. **Morinda in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 12/01/2017.

Dussosoy E, Bra P, Bony E, Boudard F, Poucheret P, Mertz C, et al. Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.). **Journal of Ethnopharmacology**. 2011; 133(1):108–115. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

European Commission 2002 - **Scientific Committee on Food Recommendation**. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 04/06/2013.

Faltynek CR, Schroeder J, Mauvais P, Miller D, Wang S, Murphy D, et al. Damnacanthal is a highly potent, selective inhibitor of p56lck tyrosine kinase activity. **Biochemistry**. 1995; 34(38):12404–12410. ISSN: 0006-2960. [[CrossRef](#)]

Farine JP, Legal L, Moreteau B, Le Quéré J-L. Volatile components of ripe fruits of *Morinda citrifolia* and their effects in drosophila. **Phytochemistry**. 1996; 41(2):433-38. ISSN: 0031-9422. [[CrossRef](#)]

Ferradas MC, Abanto ASA, Reyes SGR. Efecto Analgésico Postexodoncia Simple Del Extracto de *Morinda citrifolia* (Noni): Ensayo Clínico Aleatorizado de Grupos em Paralelo. **International Journal of Odontostomatology**. 2014; 8(3):433-438. ISSN: 0718-381X. [[CrossRef](#)]

Fletcher HM, Dawkins J, Rattray C, Wharfe G, Reid M, Gordon-Strachan G. *Morinda citrifolia* noni as an Anti-Inflammatory Treatment in Women with Primary Dysmenorrhoea: A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Obstetrics and Gynecology International**. 2013; 2013(2013):1-16. ISSN: 2377-4304. [[CrossRef](#)]

García-Villas JA, Quesada AR, Medina MA. Damnacanthal, a noni anthraquinone, inhibits c-Met and is a potent antitumor compound against Hep G2 human hepatocellular carcinoma cells. **Scientific Report**. 2015; 5:8021-8026. ISSN: 2045-2322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

García-Vilas JA, Quesada AR, Medina MA. The noni anthraquinone damnacanthal is a multi-kinase inhibitor with potent anti-angiogenic effects. **Cancer Letters**. 2017; 385:1-11. ISSN: 0304-3835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Gilani AH, Mandukhail SU, Iqbal J, Yasinzi M, Aziz N, Khan A, et al. Antispasmodic and vasodilator activities of *Morinda citrifolia* root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. **BMC, Complementary and Alternative Medicine**. 2010; 2:1-10. ISSN: 1472-6882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Gupta RK, Bajpai D, Singh N. Influence of *Morinda citrifolia* (Noni) on Expression of DNA Repair Genes in Cervical Cancer Cells. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**. 2015; 16(8):3457-3461. ISSN: 2476-762X. [[PubMed](#)]

Harada S, Fujita-Hamabe W, Kamiya K, Mizushina Y, Satake T, Tokuyama S. *Morinda citrifolia* fruit juice prevents ischemic neuronal damage through suppression of the development of post-ischemic glucose intolerance. **Journal of Natural Medicine**. 2010; 64(4): p.468–73. ISSN: 1861-0293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Harada S, Hamabe W, Kamiya K, Satake T, Yamamoto J, Tokuyama S. Preventive Effect of *Morinda citrifolia* Fruit Juice on Neuronal Damage Induced by Focal Ischemia. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. 2009; 32(3):405-409. ISSN: 0918-6158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Huang H, Liu CT, Chou MC, Ko CH, Wang CK. Noni (*Morinda citrifolia* L.) Fruit Extracts Improve Colon Microflora and Exert Anti-Inflammatory Activities in Caco-2 Cells. **Journal of Medicinal Food**. 2015; 18(6): 663-376. ISSN: 1557-7600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Ikeda R, Wadaa M, Nishigakib T, Nakashimaa K. Quantification of coumarin derivatives in Noni (*Morinda citrifolia*) and their contribution of quenching effect on reactive oxygen species. **Food Chemistry**. 2009; 113(6):1169–72. ISSN: 0308-8146. [[CrossRef](#)]

Kamiya K, Hamabe W, Harada S, Murakami R, Tokuyama S, Satake T. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* roots exhibit hypoglycemic effects in streptozotocin-induced diabetic mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. 2008; 31(5):935-38. ISSN: 0918-6158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Kamiya K, Hamabe W, Tokuyama S, Hiranoc K, Satake T, Kumamoto-Yonezawad Y, et al. Inhibitory effect of anthraquinones isolated from the Noni (*Morinda citrifolia*) root on animal A-, B- and Y-families of DNA polymerases and human cancer cell proliferation. **Food Chemistry**. 2010; 118(3):725–730. ISSN: 0308-8146. [[CrossRef](#)]

Kang SY, Sung SH, Park JH, Kim YC. Hepatoprotective activity of scopoletin, a constituent of *Solanum lyratum*. **Archives of Pharmacal Research**. 1998; 21(6):718–722. ISSN: 1976-3786. [[PubMed](#)]

Kim HK, Kwon M, Kim J, Kim C, Lee Y, Shin H, et al. Identification of novel fatty acid glucosides from the tropical fruit *Morinda citrifolia* L. **Phytochemistry Letters**. 2010; 3(4):238–41. ISSN: 1874-3900. [[CrossRef](#)]

Kim SA, Lee MR, Yoon JH, Ahn SG. HOXC6 regulates the antitumor effects of pheophorbide a-based photodynamic therapy in multidrug-resistant oral cancer cells. **International Journal of Oncology**. 2016; 49(6):2421-2430. ISSN: 1791-2423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Kovendan K, Shanthakumarb SP, Praseejac C, Kumara PM, Murugana K, Vincentd S. Mosquitocidal properties of *Morinda citrifolia* L. (Noni) (Family: Rubiaceae) leaf extract and *Metarhizium anisopliae* against malaria vector, *Anopheles stephensi* Liston. (Diptera: Culicidae). **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**. 2014; 4, Suplemento 1, S173–S180, ISSN: 2222-1808. [[CrossRef](#)]

Krishnaiah D, Bono A, Sarbatly R, Anisuzzaman SM. Antioxidant activity and total phenolic content of an isolated *Morinda citrifolia* L. methanolic extract from Poly-ethersulphone (PES) membrane separator. **Journal of King Saud University – Engineering Sciences**. 2013; 27(1):1-5. ISSN: 1018-3639. [[CrossRef](#)]

Kumarasamy B, Manipal S, Duraisamy P, Ahmed A, Mohanaganesh S, Jeevika C. Role of Aqueous Extract of *Morinda Citrifolia* (Indian Noni) Ripe Fruits In Inhibiting Dental Caries-Causing Streptococcus Mutans and *Streptococcus mitis*, **Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences** (Tehran), Iran. 2014; 11(6):703-710. ISSN: 2008-2185. [[PubMed](#)]

Lim S, Goh YM, Noordin MM, Rahman HS, Othman HH, Abu Bakar NA, et al. *Morinda citrifolia* edible leaf extract enhanced immune response against lung cancer. **Food&Function**. 2016; 7(2):741-51. ISSN: 2042-650X. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Lin YL, Chang YY, Yang DJ, Tzang BS, Chen YC. Beneficial effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on livers of high-fat dietary hamsters. **Food Chemistry**. 2013; 140(1-2): 31–38. ISSN: 0308-8146. [[CrossRef](#)]

Liu XL, Zhang L, Fu XL, Chen K, Qian BC. Effect of scopoletin on PC3 cell proliferation and apoptosis. **Acta Pharmacologica**. 2001; 22(10):929–933. ISSN: 0253-0756. [[PubMed](#)]

Long XY, Jiang M, Hsieh K, Liu J. Chemical Constituents from the Seeds of *Morinda citrifolia*. **Chinese Journal of Natural Medicines**. 2009; 7(2): 119–22. [[CrossRef](#)] [[ResearchGate](#)]

Lishuang LV. Chemical components of the roots of Noni (*Morinda citrifolia*) and their cytotoxic effects. **Fitoterapia**. 2011; 82(4): 704-708. ISSN: 0367-326X. [[CrossRef](#)]

Mahattanadul S, Ridditid W, Nima S, Phdoongsombut N, Ratanasuwon P, Kasiwong S. Effects of *Morinda citrifolia* aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**. 2011; 134:243–250. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)]

Mandukhail SR, Aziz N, Gilani A. Studies on antidiabetic effects of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit, leaves and root extracts. **Lipids in Health and Disease**. 2010; 9:1-6. ISSN: 1476-511X. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Marques NFQ, Marques AP, Iwano AL, Golin M, De-Carvalho RR, Paumgarten FJ, et al. Delayed ossification in Wistar rats induced by *Morinda citrifolia* L. exposure during pregnancy. **Journal of Ethnopharmacology**. 2010; 128(1):85-91. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)]

Masuda M. Inhibitory effects of constituents of *Morinda citrifolia* seeds on elastase and tyrosinase. **Journal of Natural Medicines**. 2009; 63(3):267-73. ISSN: 1861-0293. [[CrossRef](#)]

Masuda M, Murata K, Fukuhama A, Naruto S, Fujita T, Uwaya A, et al. Inhibitory Effects of *Morinda citrifolia* Extract and Its Constituents on Melanogenesis in Murine B16 Melanoma Cells. **Biologic and Pharmaceutical Bulletin**. 2012; 35(1):78-83. ISSN: 1347-5215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Mompié AC, Sanchez IMP, Cunhanune CLC, Lorente CP, Aguilai FC. Evaluation of the antimicrobial activity of extracts from leaves and seeds of *Morinda citrifolia* L. (noni). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. 2014; 19(1):374-382. [[Link](#)]

Muralidharan P, Srikanth J. Anti Epileptic Activity of *Morinda Citrifolia* Linn Fruit Extract. **E-Journal of Chemistry**. 2010a; 7(2):612-16. ISSN: 2090-9810. [[CrossRef](#)]

Muralidharan P, Kumar VR, Balamurugan G. Protective Effect of *Morinda citrifolia* Fruits on b-Amyloid (25–35) Induced Cognitive Dysfunction in Mice: An Experimental and Biochemical Study. **Phytotherapy Research**. 2010b; 24(2):252-258. ISSN: 1099-1573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Murray PE, Farber RM, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. Evaluation of *Morinda citrifolia* as an Endodontic Irrigant. **Journal of Endodontics**. 2008; 34(1):66-70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Nayak S, Mengi S. Preliminary Physicochemical and Phytochemical Evaluation of *Morinda citrifolia* Fruit Extraction. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 2010; 2(4): 150-154. ISSN: 0975-1491. [[Link](#)]

Nima S, Kasiwong S, Ridditid W, Thaenmanee N, Mahattanadul S. Gastrokinetic activity of *Morinda citrifolia* aqueous fruit extract and its possible mechanism of action in human and rat models. **Journal of Ethnopharmacology**. 2012; 142(2):354–61. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)]

Nitteranon V, Zhanga G, Darienb BJ, Parkina K. Isolation and synergism of in vitro anti-inflammatory and quinone reductase (QR) inducing agents from the fruits of *Morinda citrifolia* (noni). **Food Research International**. 2011; 44(7):2271–77. ISSN: 0963-9969. [[CrossRef](#)]

Nualsanit T, Rojanapanthu P, Gritsanapan W, Lee SH, Lawson D, Baek SJ. Damnacanthal, a noni component, exhibits antitumorigenic activity in human colorectal cancer cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. 2012; 23(8):915–923. ISSN: 0955-2863. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Okusada, K, Nakamoto K, Nishida M, Fujita-Hamabe W, Kamiya K, Mizushina Y, et al. The Antinociceptive and Anti-inflammatory Action of the CHCl<sub>3</sub>-Soluble Phase and Its Main Active Component, Damnacanthal, Isolated from the Root of *Morinda citrifolia*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. 2011; 34(1):103-7. ISSN: 1347-5215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Olaniyan MF, Babatunde EM. Preventive (myoglobin, transferrin) and scavenging (superoxide dismutase, glutathione peroxidase) antioxidative properties of raw liquid extract of *Morinda lucida* leaf in the traditional treatment of *Plasmodium infection*. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**. 2016; 7(1):47–53. ISSN: 2229-7707 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Oliveira E, Romero MA, Silva MS, Silva BA, Medeiros IA. Intracellular calcium mobilization as a target for the spasmolytic action of scopoletin. **Planta Médica**. 2001; 67(7): 605–608. ISSN: 0032-0943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Pachauri SD, Tota S, Khandelwal K, Verma PR, Nath C, Hanif K, et al. Protective effect of fruits of *Morinda citrifolia* L. on scopolamine induced memory impairment in mice: A behavioral, biochemical and cerebral blood flow study. **Journal of Ethnopharmacology**, 2012; 139(1):34-41. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)]
- Pak-Dek MS, Abdul-Hamid A, Osman A, Soh CS. Inhibitory Effect of *Morinda Citrifolia* L. on Lipoprotein Lipase Activity. **Journal of the Food Science**. 2008; 73(8): C595-8. ISSN: 1750-3841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Palioto GF, Silva CFG, Mendes MP, Almeida VV, Rocha CLMSC, Tonin LTD. Composição centesimal, compostos bioativos e atividade antioxidante de frutos de *Morinda citrifolia* Linn (noni) cultivados no Paraná. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. 2015; 17(1):59-66. ISSN: 1983-084X. [[CrossRef](#)]
- Palu AK, Kim AH, West BJ, Deng S, Jensen J, White L. The effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the immune system: Its molecular mechanisms of action. **Journal of Ethnopharmacology**. 2008; 115(3):502-506. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pandy V, Narasingam M, Kunasegaran T, Murugan DD, Mohamed Z. Effect of Noni (*Morinda citrifolia* Linn.) Fruit and Its Bioactive Principles Scopoletin and Rutin on Rat Vas Deferens Contractility: An Ex Vivo Study, **The Scientific World Journal**. 2014; 2014: Article ID 909586. ISSN: 1537-744X. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pawlus AD, Kinghorn DA. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2007; 59:1587-1609. ISSN: 2042-7158. [[CrossRef](#)]
- Potterat O, Hamburger M. *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit- Phytochemistry, Pharmacology, Safety. **Planta Médica**. 2007; 73(3):1991-99. ISSN: 0032-0943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rao USM, Subramanian SM. Biochemical evaluation of antihyperglycemic and antioxidative effects of *Morinda citrifolia* fruit extract studied in streptozotocin-induced diabetic rats. **Medicinal Chemistry Research**. 2009; 18(6):433–46. ISSN: 1554-8120. [[CrossRef](#)]
- Ratnoglik SL, Aoki C, Sudarmono P, Komoto M, Deng L, Shoji I, et al. Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites, pheophorbide a and pyropheophorbide a, against hepatitis C virus. **Microbiology and Immunology**. 2014; 58(3):188-194. ISSN: 1348-0421. [[CrossRef](#)]
- Ruhomally ZJ, Somanah T, Bahorun B, Neergheen-Bhujunet VS. *Morinda citrifolia* L. fruit extracts modulates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in human liposarcoma SW872 cells. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**. 2015; 6(3):299–304. ISSN: 2225-4110. [[CrossRef](#)]
- Samoylenko V, Zhao J, Dunbar DC, Khan IA, Rushing JW, Muhammad I. New Constituents from Noni (*Morinda citrifolia*) Fruit Juice. **Journal of Agricultural Food and Chemistry**. 2006; 54(17):6398–6402. ISSN: 1520-5118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Saraphanchotiwitthaya A, Sripalakit P. Anti-inflammatory effect of *Morinda citrifolia* leaf extract on macrophage RAW 264.7 cells. **Science Asia**. 2015; 41(1):5–11. [[CrossRef](#)] [[Link](#)]



Serafini MR, Santos RC, Guimarães AG, Santos JP, Santos AD, Alves IA. et al. *Morinda citrifolia* Linn. leaf extract possesses antioxidant activities and reduces nociceptive behavior and leukocyte migration. **Journal of Medicinal Food**. 2011; 14(10): 1159–66. ISSN: 1557-7600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Shaghayegh G, Alabsi AM, Ali-Saeed R, Ali AM, Vincent-Chong VK, Zain RB. Cell cycle arrest and mechanism of apoptosis induction in H400 oral cancer cells in response to Damnacanthal and Nordamnacanthal isolated from *Morinda citrifolia*. **Cytotechnology**. 2016; 68(5):1999-2013. ISSN: 1573-0778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Shaw CY, Chen CH, Hsu CC, Chen CC, Tsai YC. Antioxidant properties of scopoletin isolated from *Sinomonium acutum*. **Phytotherapy Research**. 2003; 17(7):823–825. ISSN: 1099-1573. [[CrossRef](#)]

Sathishkumar G, Cobinath C, Karpagam K, Hemamalini V, Premkumar K, Sivaramakrishnan S. Phyto-synthesis of silver nanoscale particles using *Morinda citrifolia* L. and its inhibitory activity against human pathogens. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. 2012; 95:235-240. ISSN: 0927-7765. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Shenoy JP, Preethi GP, Ahsan S, Gokul P, Avdhoot K, Kotian MS. An Evaluation of diuretic activity of *Morinda citrifolia* fruit juice in normal rats. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 2011; 3(2):119-21. ISSN: 0975-1491. [[Link](#)].

Shirwaikar A, Kamariya Y, Patel B, Nanda S, Parmar V, Khan S. Methanol extract of the Fruits of *Morinda citrifolia* Linn., Restores Bone Loss in Ovariectomized Rats. **International Journal of Pharmacology**. 2011; 7(4):446-54. ISSN: 1812-5700. [[CrossRef](#)]

Siddiqui BS, Sattar FA, Begum S, Gulzar T, Ahmadf. Chemical Constituents from the stems of *Morinda citrifolia* Linn. **Archive of Pharmacy Research**. 2007; 30(7):793-798. ISSN: 1976-3786. [[CrossRef](#)]

Shoeb A. Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit juice on high fat diet induced dyslipidemia in rats. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. 2016; 10(4):FF06-10. ISSN: 0973-709X [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Song B, Fengjuan W, Wang W. Effect of aqueous extract from *Morinda officinalis* F. C. how on microwave-induced hypothalamic-pituitary-testis axis impairment in male Sprague-Dawley Rats, **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2015(2015), Article ID 360730. [[CrossRef](#)]

Souza JA, Aquino ARL, Freire FCO, Neto PAFS. Produção de Mudas de Noni (*Morinda citrifolia* L.), **Comunicado técnico EMPRAPA (folhetos)**. 2010; ISSN: 1679-6535. [[Link](#)]

Stadlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Trauner M, et al. Hepatotoxicity of noni juice: Report of two cases. **World Journal of Gastroenterology**. 2005; 11(30):4758-60. ISSN: 2219-2840. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Sukamporn P, Rojanapanthu P, Silva G, Zhang X, Gritsanapan W, Baek SJ. Damnacanthal and its nanoformulation exhibit anti-cancer activity via cyclin D1 down-regulation. **Life Sciences**. 2016; 152:60-66. ISSN: 0024-3205. [[CrossRef](#)]



Tabana YM, Hassana lea, Ahamedb mbk, Dahhama s, Iqbalb ma, Saeedc maa, et.al. Scopoletin, an active principle of tree tobacco (*Nicotiana glauca*) inhibits human tumor vascularization in xenograft models and modulates ERK1, VEGF-A, and FGF-2 in computer model. **Microvascular Research**. 2016; 107:17-33. ISSN: 0026-2862. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Taskin EI, Akgün-Dar K, Kapucu A, Osanç E, Doğruman H, Eraltan H, et al. Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. **Cell Biochemical Function**, 2009; 27:542–46. ISSN: 1099-0844. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Till U, Gibot L, Mingotaud AF, Ehrhart J, Wasungu L, Mingotaud C, et al. Drug Release by Direct Jump from Poly(ethylene-glycol-b-ε-caprolactone) Nano-Vector to Cell Membrane. **Molecules**, 2016; 21(12), pii: E1643. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Wang MY, Su CX, Chen DL. Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). **Annals of the New York Academy of Sciences**. 2001; 952(1): 161-168. ISSN: 1749-6632. [[CrossRef](#)] [[ResearchGate](#)]

West BJ. Mineral variability among 177 commercial noni juices. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**. 2006; 57(7-8): 556-558. ISSN: 1465-3478. [[CrossRef](#)]

West BJ, Palmer sk, Deng s, Palu ak. Antimicrobial Activity of an Iridoid Rich Extract from *Morinda citrifolia* Fruit. **Current Research Journal of Biological Science**. 2012; 4(1):52-54. ISSN: 2333-9721. [[Link](#)].

West BJ, Su CX, Jensen CJ. Hepatotoxicity and sub chronic toxicity tests of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. J.Stage. **The Journal of Toxicological Sciences**. 2009a; 34(5):581-85. ISSN: 1880-3989. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

West BJ, White LD, Jensen CJ, Palu AK. A Double-blind clinical safety study of noni fruit juice. **Pacific Health Dialog**. 2009b; 15(2):21-32. ISSN: 1015-7867. [[PubMed](#)]

West BJ. *Morinda citrifolia* Linn. (Rubiaceae) leaf extracts mitigate UVB-induced erythema. Springer. **The Japanese Society of Pharmacognosy and Springer**. 2009; 63:351–54. ISSN: 1861-0293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

West BJ, Deng S, Jensen, cj. Nutrient and phytochemical analyses of processed noni puree. Elsevier. **Food Research International**. 2011; 44:2295–2301. ISSN: 0963-9969. [[CrossRef](#)]

West BJ, Su CX, Jensen CJ. Prenatal toxicity test of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. J.Stage. **The Journal of Toxicological Sciences**. 2008; 33(5):647-49. ISSN: 1880-3989. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

West BJ, ani H, Palu AK, Tolson CB, Jensen CJ. Safety tests and antinutrient analysis of noni (*Morinda citrifolia* L.) leaf. Wiley. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. 2007; 87:2583-88. ISSN: 1097-0010. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

West BJ, Jarakae JAK, Palu SD. Toxicity and Antioxidant Tests of *Morinda citrifolia* (noni) Seed Extract. **Advance Journal of Food Science and Technology**. 2011; 3(4):303-07. ISSN: 2042-4868. [[Link](#)].

Westendorf J, Effenberger K, Iznaguen H, Basar S. Toxicological and Analytical Investigations of Noni (*Morinda citrifolia*) Fruit Juice. ACS. **Journal Agricultural Food Chemistry**. 2007; 55(2):529-37. ISSN: 1520-5118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Wu Z, Chen DL, Lin FH, Lin L, Shuai O, Wang JY, et al. Effect of baijiu isolated from *Morinda officinalis* F.C. on sexual function in male mice and its antioxidant protection of human sperm. Elsevier. **Journal of Ethnopharmacology**. 2015; 164:283-92. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Zhang W, Wang W, Zhang JJ, Wang ZR, Wang Y, Hao WJ, et al. Antibacterial Constituents of Hainan *Morinda citrifolia* (Noni) Leaves. Wiley. **Journal of Food Science**. 2016; v.81. ISSN: 1750-3841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

Zin ZMA, Abdul H, Osmanb A, Saarib N. Antioxidative activities of chromatographic fractions obtained from root, fruit and leaf of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Elsevier. **Food Chemistry**. 2006; 94:169-78. ISSN: 0308-8146. [[CrossRef](#)].

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 03/08/2016 | Aceite: 25/04/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Barbosa AF, Costa ICM, Zucolotto SM, Giordani RB. *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 189-215. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/365>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

# Potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga: uma revisão

Antimicrobial potential of extracts and molecules isolated from Caatinga plants: a review

DOI 10.5935/2446-4775.20170028

Mesquita, Maria OM<sup>1</sup>; Pinto, Tatiana MF<sup>2</sup>; Moreira, Raulzito F<sup>2\*</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Estadual Vale do Acaraú – UVA, Curso de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular Aplicadas, com ênfase em saúde, Meio Ambiente e Agropecuária, Av. da Universidade, 850, CEP: 62.040-370, Campus da Betânia, Sobral - CE, Brasil. Fone: (88) 3677-4271.

<sup>2</sup>Universidade Estadual Vale do Acaraú – UVA, Núcleo de Biotecnologia de Sobral – NUBIS, Av. Comandante Maurocélvio Rocha Pontes, 100 – CEP: 62042-280, Derby – Sobral, CE, Brasil. Fone/Fax: (88) 3611 2202/ (88) 3611 8000; E-mail: [biotecnologiasobral@gmail.com](mailto:biotecnologiasobral@gmail.com).

\*Correspondência: [raulzitocpo2@gmail.com](mailto:raulzitocpo2@gmail.com)

## Resumo

A Caatinga é um bioma exclusivo do Brasil e ocupa 800.000 km<sup>2</sup>. A cobertura vegetal é representada por formações xerófilas muito diversificadas. Sua biota é rica em espécies endêmicas, e apresenta potencial medicinal, com espécies que possuem substâncias capazes de inibir o crescimento de microrganismos patogênicos, o que vem despertando o interesse científico. O presente trabalho objetivou analisar o desenvolvimento do conhecimento científico sobre o potencial antimicrobiano de plantas da Caatinga. Foram analisados 51 artigos, no período entre 1999 a julho de 2017, nos idiomas português e inglês, com buscas nas Bases de Dados PubMed e Portal de Periódicos CAPES. Ao todo, 48 famílias botânicas com 167 espécies foram alvo de estudos, sendo, a família Fabaceae a mais citada, com 45 espécies e, desta, *Mimosa* foi o gênero de maior ocorrência, com 5 espécies. Entre os microrganismos inibidos, por maior número de extratos, estão *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. Os diferentes trabalhos citados aqui evidenciam a potencial aplicação de extratos ou moléculas de plantas oriundas da Caatinga, utilizadas para o desenvolvimento de drogas para tratamentos. Entretanto, esse levantamento evidenciou que, ainda são poucos os relatos sobre o isolamento de princípios ativos, ficando clara a necessidade de mais estudos sobre o assunto.

**Palavras-chave:** Caatinga. Atividade antimicrobiana. Extrato vegetal. Metabólitos secundários.

## Abstract

The Caatinga is an exclusive biome of Brazil and occupies 800.000 km<sup>2</sup>. The vegetation cover represented is by much diversified xerophilic formations. Its biota is rich in endemic species, and has medicinal potential, with species that possess substances capable of inhibiting the growth of pathogenic microorganisms, which

has aroused scientific interest. The present work had as objective to analyze the development of the scientific knowledge about the antimicrobial potential of Caatinga plants. We analyzed 51 articles, in the period between 1999 and July 2017, in Portuguese and English, with searches in the PubMed Databases and Portal of CAPES Journals. In all, 48 botanical families with 167 species were studied; being the Fabaceae family the most cited, with 45 species and, of this, *Mimosa* was the genus with the highest occurrence, with 5 species. Among the inhibited microorganisms, by a greater number of extracts, are *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida*.

**Keywords:** Caatinga. Antimicrobial activity. Plant Extract. Secondary metabolites.

---

## Introdução

A Caatinga é o único bioma exclusivamente brasileiro e ocupa 800.000 km<sup>2</sup>. O nome "caatinga" tem origem Tupi-Guarani, significa "mata branca", e refere-se à paisagem esbranquiçada da vegetação, adaptada à seca e aos ciclos climáticos (FILIZOLA e SAMPAIO, 2015), compreendendo os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Piauí, Sergipe e o norte de Minas Gerais (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2016).

A cobertura vegetal das caatingas é representada por formações xerófilas, muito diversificadas por razões climáticas, edáficas, topográficas e antrópicas. Ao lado destas formações vegetais dominantes, ocorrem também florestas perenifólias e subperenifólias dos brejos de altitude; encostas expostas aos fluxos úmidos de ar e de florestas semidecíduas e; as florestas ripárias e os cerrados (ALVES, 2009).

A biota da Caatinga é rica em espécies endêmicas, sendo tão diversa como qualquer outro bioma no mundo, e está exposto às mesmas condições de clima e de solo. Está entre os biomas brasileiros mais degradados pelo homem (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2007).

Dados do Ministério do Meio Ambiente (2016) mostram que o bioma Caatinga tem sido desmatado de forma acelerada, principalmente nos últimos anos, devido ao consumo de lenha nativa, explorada de forma ilegal e insustentável, para fins domésticos e industriais; pastoreio e conversão para uso em pastagens e agricultura. O desmatamento já chega a 46% da área do bioma.

Por ser exclusividade do Brasil, a caatinga deve ser preservada e protegida. Sem a vegetação, o terreno sofre o processo de erosão, o que torna o solo menos fértil e com pouca capacidade de armazenamento de água. Como consequência, o clima da região se torna cada vez mais seco e, ao longo dos anos, a região da Caatinga poderá se transformar em um deserto, o que já acontece em algumas localidades do Nordeste: Gilbués, PI; Irauçuba, CE; Seridó, RN; e Cabrobó, PE (EMBRAPA INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA, 2007).

O Nordeste é um dos principais locais, no Brasil, onde podem ser encontradas inúmeras espécies com potencial medicinal, utilizadas para o tratamento de diversas enfermidades (AGEITEC, 2016).

De acordo com Roque e colaboradores (2010), as comunidades rurais estão intimamente ligadas ao uso de plantas medicinais, por estas serem, na maioria das vezes, o único recurso disponível para o tratamento de doenças na região. Além disso, muitas pessoas crescem ouvindo de seus familiares sobre a importância

e eficácia de certos vegetais para cura de doenças do dia a dia, como infecções, alergias, e inclusive problemas estéticos como cabelos, pele, entre outros.

Dados da Organização Mundial de Saúde (2004) mostram que cerca de 80% da população mundial faz uso de algum tipo de erva na busca de alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável. Desse total, pelo menos 30% deu-se por indicação médica (EMBRAPA RONDÔNIA, 2004).

É crescente o interesse de diferentes áreas de estudo, a cerca dessas plantas, em busca das propriedades que as levam a possuir tal capacidade de cura. Para Bezerra e colaboradores (2011) esse interesse se deve ao aumento de microrganismos resistentes às drogas antimicrobianas convencionais, o que vem desafiando a ciência e causando sérios riscos à saúde pública em todo o mundo.

De acordo com Siqueira-Batista e Gomes (2010), antimicrobianos são fármacos empregados para o tratamento das mais diferentes condições infecciosas, sendo dividido em duas classes: os antibióticos, moléculas produzidas por microrganismos e que inibem o crescimento de outros microrganismos; e os quimioterápicos, substâncias químicas sintéticas ou de origem vegetal com alto poder lesivo contra agentes patogênicos.

Nas plantas, essas propriedades podem advir dos metabólitos secundários, que, segundo Raven, Evert e Eichhorn (2007) são compostos produzidos pelos vegetais, de importância para sua sobrevivência e propagação, podendo funcionar como sinais químicos, defesa contra herbívoros, patógenos ou competidores, dispersão de pólen ou sementes. Eles são divididos em três classes principais: os terpenoides, os alcalóides e os compostos fenólicos.

Os terpenoides são a maior classe de metabólitos secundários, com mais de 22.000 compostos identificados e são formados por unidades de isopreno. Entre eles destacam-se os óleos essenciais, altamente voláteis que contribuem para a fragrância dos vegetais (RAVEN, EVERT e EICHHORN, 2007).

Os alcalóides são compostos orgânicos cíclicos que possuem, pelo menos, um átomo de nitrogênio no seu anel. São famosos pela presença de substâncias que possuem acentuado efeito no sistema nervoso, sendo, muitas delas, largamente utilizadas como venenos ou alucinógenos. São exemplos: a morfina, cocaína, cafeína, nicotina (EMBRAPA CLIMA TEMPERADO, 2010).

Os compostos fenólicos apresentam um grupo hidroxila ligados a um anel aromático. Entre eles destacam-se os flavonoides que são responsáveis por sinais visuais como a coloração da planta e proteção Ultravioleta. São subdivididos em antocianinas, flavonas e flavonóis. Outros fenóis importantes são os taninos e as ligninas (RAVEN, EVERT e EICHHORN, 2007).

Plantas com atividades fitoterápicas são encontradas em diversas famílias botânicas, destacando-se entre as angiospermas, as famílias Anacardiaceae, Mirtaceae, Moraceae, Cannellaceae e Asclepiadaceae (ALMEIDA 2009 apud CAVALCANTE et al., 2013). Outros estudos (PEREIRA et al., 2006; ROCHA e DANTAS, 2009; SÁ et al., 2011) descritos, nesta revisão, incluem a atividade antimicrobiana de famílias tais como: Euphorbiaceae, Bromeliaceae e Fabaceae.

Bactérias, fungos, protozoários e vírus foram descritos por diversos autores como microrganismos sensíveis aos extratos vegetais das famílias citadas. Entre eles destacam-se *Staphylococcus aureus* (NOVAIS et al.,

2003; PEREIRA et al., 2006; PEREIRA et al., 2009), *Enterococcus faecalis* (COSTA et al., 2010; SILVA et al., 2010; SÁ et al., 2011), *Escherichia coli* (NOVAIS et al., 2003; LÔBO et al., 2010; BEZERRA et al., 2011) e *Candida albicans* (FALCÃO et al., 2002; FONTENELLE et al., 2008; SILVA et al., 2010).

O Bioma Caatinga, como relatado, é rico em biodiversidade, com alto potencial fitoterápico, porém, ainda pouco estudado, entende-se a grande importância do desenvolvimento de novas pesquisas nesta área. O presente trabalho objetivou analisar o desenvolvimento do conhecimento científico sobre a atividade antimicrobiana de plantas da caatinga.

## Material e Métodos

Foram realizadas buscas nas Bases de Dados PubMed do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e no Portal de Periódicos CAPES. A pesquisa foi realizada por artigos publicados nos idiomas português e inglês entre 1999 a julho de 2017, com a utilização das seguintes palavras-chave: Caatinga/Caatinga (A), Semiárido/Semi-arid (B), Atividade antimicrobiana/Antimicrobial activity (C) e Metabólitos secundários/Secondary metabolites (D).

Combinações de palavras-chave:

- A + C; A +D; B + C; B + D; A + C + D; B + C + D

Com relação a cada artigo publicado obteve-se para análise: a descrição e enumeração dos microrganismos inibidos; o periódico, destacando-se aqueles com maior número de publicações; a distribuição dos artigos pelos estados brasileiros (**FIGURA 1**); os testes ou ensaios realizados (**FIGURA 2**), lista das famílias botânicas e representatividade (**FIGURA 3**); natureza dos extratos (**FIGURA 4**); tipos microrganismos inibidos pelos extratos vegetais por número de artigos (**FIGURA 5**); e a sumarização das espécies analisadas, contendo a família a qual pertencem, nome científico, nome popular, parte da planta estudada, atividade que possui e referência do artigo de origem (SUPLEMENTO 1).

## Resultados e Discussões

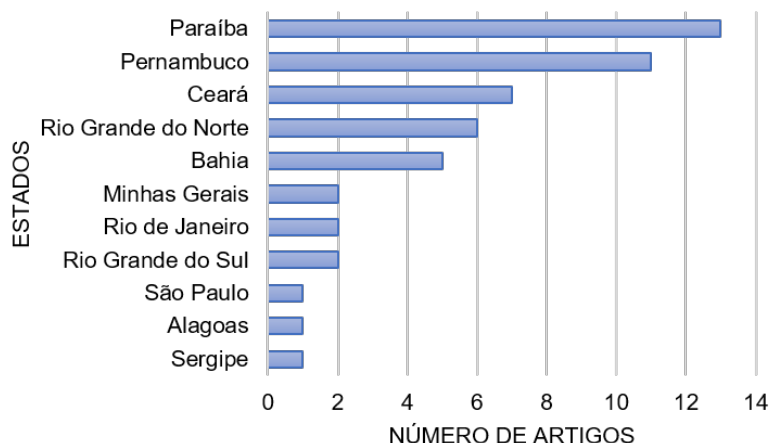
Foram avaliados 51 artigos entre 1999 a julho de 2017. Destes, 7 (13,72%) datam de 2010; 6 de (35,29%) 2009, 2012 e 2013; 5 (19,6%) de 2011 e 2014; 3 (5,88%) de 2006; 2 artigos (19,6%) para 2003, 2007, 2008, 2015 e 2016; e 1 (5,88%) de 1999, 2002 e 2017. O idioma com maior frequência foi a língua portuguesa, com 29 artigos, restando 22 artigos publicados em inglês.

Os resultados demonstraram o interesse crescente pelo conhecimento dos vegetais desse bioma, de suas moléculas e dos possíveis mecanismos capazes de inibir ou cessar o crescimento e desenvolvimento de microrganismos. Tal cenário é explicado pela aquisição de resistência aos antibióticos disponíveis no mercado por microrganismos, o que pode ser provocado por alguns fatores, entre os quais, seu uso indevido (CALLOU et al., 2012). Trabalho semelhante ao nosso foi realizado por Almeida e colaboradores (2012). Tais autores demonstraram o potencial das plantas da Caatinga e dos Remanescentes de Floresta Atlântica, com foco na medicina popular de cada região.

As buscas, para os trabalhos em estudo, foram feitas nas bases de dados PubMed do NCBI e no Portal de Periódicos CAPES e estão publicados em revistas diversas, disponíveis no SciELO, Elsevier e Springer, editoras/bibliotecas eletrônicas. Das revistas encontradas, observamos maior número de artigos publicados na Revista Brasileira de Plantas Mediciniais e na Revista Brasileira de Farmacognosia, com 6 e 8 artigos, respectivamente. Além destas, a Revista brasileira de Biociências, Scientia Plena, Journal of Ethnopharmacology e PLOS ONE apareceram com 2 artigos em cada uma, o restante (29 artigos) estão distribuídos cada um em um periódico diferente.

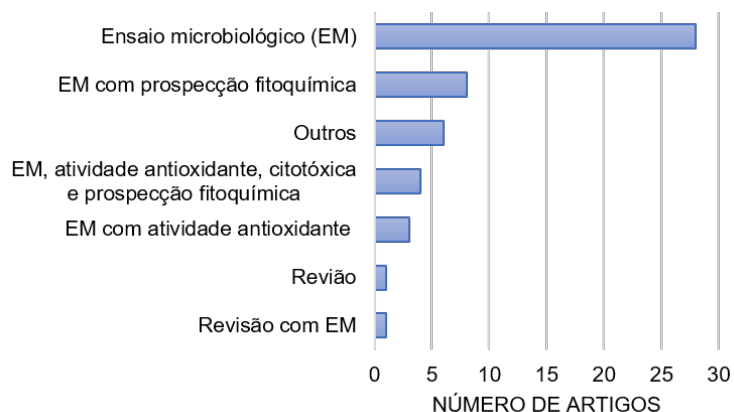
No que concerne a distribuição de artigos entre os estados do nordeste brasileiro, observou-se maior representação na Paraíba, com 13 publicações, seguido por Pernambuco com 11, Ceará com 7, Rio Grande do Norte com 6 e Bahia com 5. Minas Gerais, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul com 2 artigos para cada estado (**FIGURA 1**). Além destes, Alagoas, São Paulo e Sergipe contribuíram com 1 artigo para cada estado.

**FIGURA 1.** Distribuição dos artigos utilizados na presente revisão por estados brasileiros, na busca feita com o intuito de averiguar o potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga.



Dos 51 artigos, 28 tratam apenas de um teste microbiológico, 16 realizaram além do ensaio microbiológico outros testes: 3 - atividade antioxidante; 4 - atividade antioxidante, citotóxica e prospecção fitoquímica; 1 - revisão; 8 - prospecção fitoquímica; (**FIGURA 2**). Dos 8 artigos restantes em análise, um é revisão, um se trata de estudo de caso sobre a utilização de plantas medicinais por pacientes do SUS para controle microbiano, e os outros seis abordam temas, tais como: atividade antioxidante, eliminação de radicais livres, atividade citotóxica, atividade antiproliferativa, efeito analgésico e anti-inflamatório, atividade gastroprotetora, teste de tolerância ao estresse e capacidade ecofisiológica.

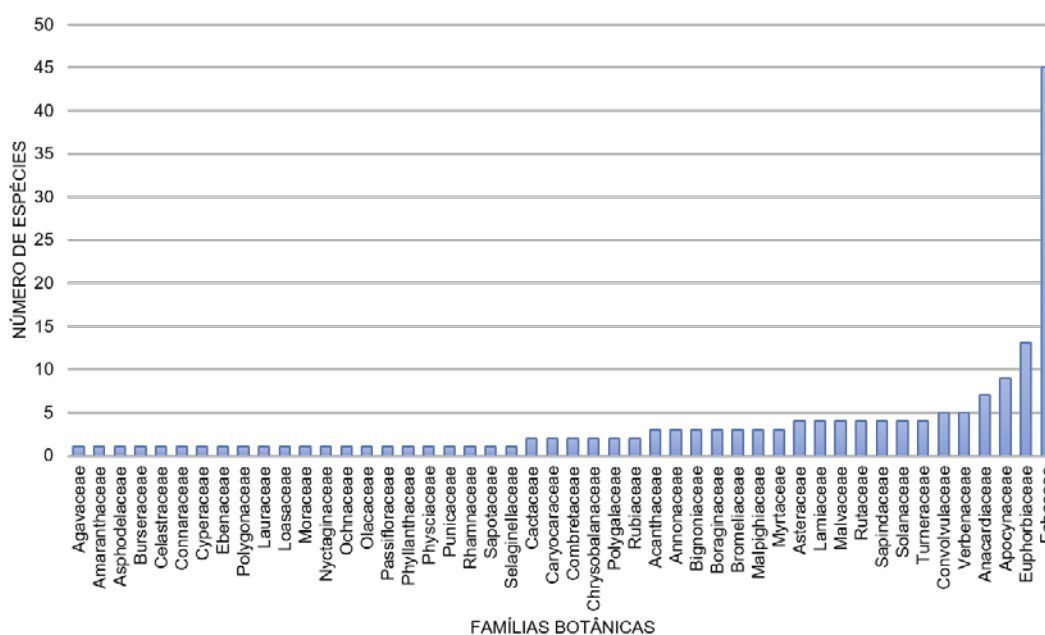
**FIGURA 2.** Lista dos principais testes realizados nos artigos tratados na presente revisão de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga com potencial atividade antimicrobiano.



Ao todo, 48 famílias botânicas, com 167 espécies, foram alvo de estudo nos artigos analisados (**FIGURA 3**). A família Fabaceae foi a mais citada, 45 espécies. Destas, *Mimosa* foi o gênero com maior número, 5 espécies. Também a família Euphorbiaceae mostrou-se bastante expressiva com 13 espécies, destas 6 pertencentes ao gênero *Croton* seguida pela família Apocynaceae com 9, sendo 8 pertencentes ao gênero *Aspidosperma*.

*Anacardium occidentale* (Cajueiro) foi a espécie relatada em maior número de artigos - 10, seguidos de *Mimosa tenuiflora* (Jurema preta) e *Punica granatum* (Romã) - 7 cada, *Amburana cearensis* (Umburana de cheiro), *Sideroxylon obtusifolium* (Quixabeira) e *Caesalpinia ferrea* (Jucá) - 5 para cada, *Anadenanthera colubrina* (Angico branco) e *Ziziphus joazeiro* (Juazeiro) - 4 cada e *Anadenanthera macrocarpa* (Angico vermelho) - 3. 16 espécies foram relatadas em 2 artigos, entre as quais: *Jatropha gossypifolia* (Pinhão roxo), *Jatropha molissima* (Pinhão bravo) e *Caesalpinia pyramidalis* (Catingueira).

**FIGURA 3.** Lista com as 48 famílias botânicas tratadas nos artigos utilizados na presente revisão. Todas foram alvos de buscas de moléculas ou extratos com possível potencial antimicrobiano.



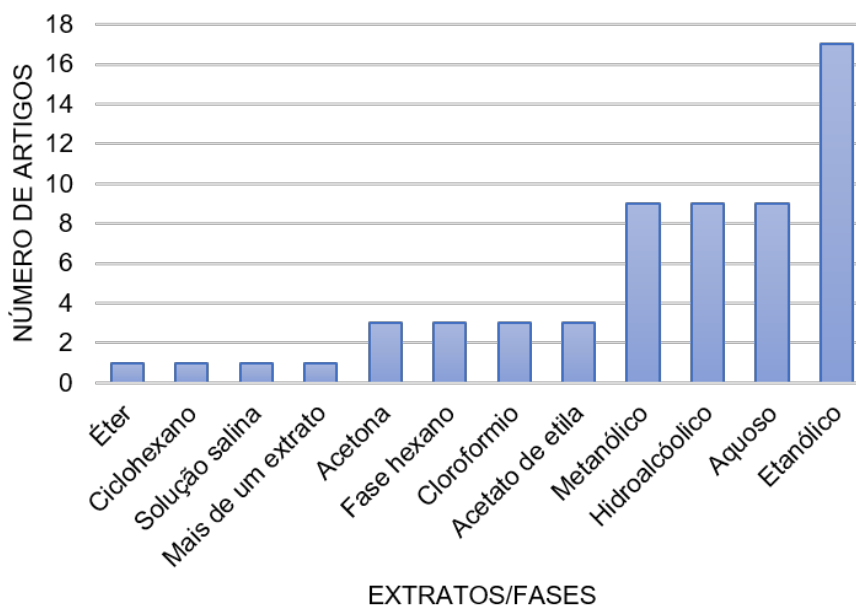


No que diz respeito às partes das plantas utilizadas para obtenção dos extratos, destacam-se: caules e folhas. Para caules incluem-se suas cascas, entrecasca, cerne e talos, somando 23 citações. As folhas obtiveram 12 citações. Para raiz foram 7; frutos - 8; Óleo essencial – 4; sementes e látex 3; e inflorescências 2.

Segundo Filizola e Sampaio (2015) a casca tem a função de proteger o tronco do ataque de pragas, pois, além de ser uma barreira física à entrada destas em seu interior, também podem conter substâncias químicas que atuam como repelentes, ou até mesmo, como inseticidas, bactericidas, fungicidas e assim, evitam que as pragas e doenças se proliferem nos troncos.

No tocante a natureza química dos extratos, dos 51 artigos, 33 descreveram suas características em seus experimentos, onde 17 deles realizaram mais de um extrato visando a comparação de eficácia e melhor desempenho nos resultados. O extrato etanólico foi o mais utilizado, com 17 citações, a saber: o aquoso obteve 9, hidroalcolico e metanólico 9, acetato de etila e clorofórmio 3, acetona e fase hexano 3, solução salina, ciclohexano, éter, acetato 1. Dentre estes, 9 realizaram ensaios químicos para identificação dos metabólitos secundários, onde se observou que o extrato hidroalcolico extraiu maior quantidade de metabólitos (7): alcalóides, taninos, esteroides, triterpenóides, saponinas, flavonóides e polifenóis. O etanólico extraiu 4: Alcalóides, taninos, antocianinas e flavonóides. O metanol e o acetato de etila extraíram 3: alcalóides, taninos e terpenos. O clorofórmio e o hexânico extraíram 3: Flavonóides, Atranorina e Zeorina. Acetona e éter extraíram 2: Atranorina e zeorina (**FIGURA 4**).

**FIGURA 4.** Natureza dos extratos utilizados nos artigos pesquisados na presente revisão que objetivaram a busca de moléculas com possível potencial antimicrobiano oriundas de plantas da Caatinga.



Callou e colaboradores (2012), em seus ensaios, demonstraram a eficácia dos extratos ciclohexano, acetato de etila e metanol na extração de alcalóides, taninos, terpenos e terpenóides da casca do Sabiá (*Mimosa Caesalpiinifolia*). Neste estudo, o ciclohexano apresentou apenas ação antifúngica, o metanol apenas atividade contra bactérias gram-positivas e ácido-álcool-resistente e o acetato de etila inibiu fungos, bactérias gram-positivas e negativas e ácido-álcool-resistente.

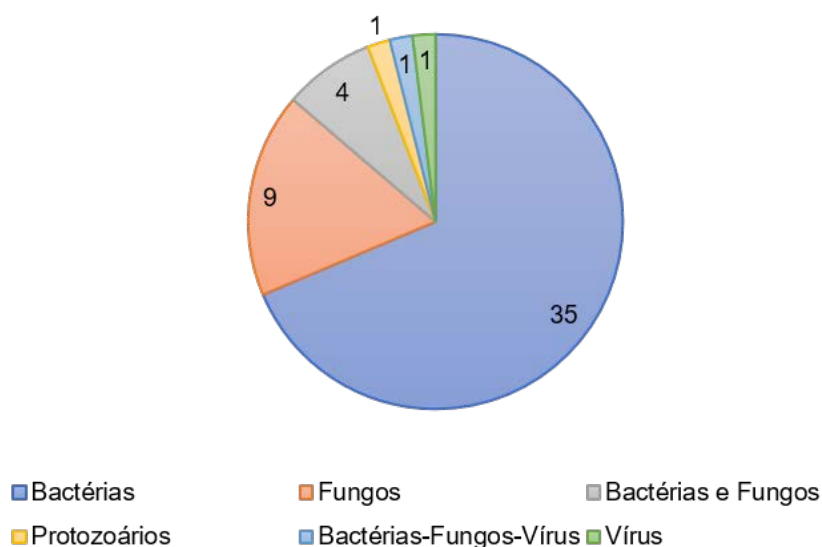
Falcão e colaboradores (2002), estudando a atividade antimicrobiana de compostos fenólicos do líquen *Heterodermia leucomela* através de extratos de éter, clorofórmio e acetona, observaram a presença de atividade dos três sobre *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*. No entanto, notaram maior eficácia nos extratos clorofórmicos, seguidos do acetônico e por último o etéreo. Oliveira e colaboradores (2009) também demonstraram a capacidade antimicrobiana do gênero *Aspidosperma*, família Apocynaceae. Neste estudo foram descritas oito espécies conhecidas por seu uso popular e as pesquisas demonstraram alto teor de alcalóides indólicos.

Almeida e colaboradores (2014) determinaram a presença de fenóis e flavonoides em folhas de *Annona vepreturum* (Araticum) em extratos etanólico, hexânico e clorofórmio. Seus ensaios químicos e microbiológicos demonstraram que o extrato hexânico extraiu em maior quantidade flavonoides, e foi o mais ativo entre os três, inibindo o crescimento de *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus*. O extrato etanólico isolou maior quantidade de fenóis e só foi ativo contra *E. coli*. O extrato clorofórmio foi o que extraiu menor quantidade de metabólitos e, na maior parte também, fenóis, obtendo ação moderada contra *E. coli*.

Quanto a natureza dos microrganismos alvos de estudos, 33 avaliaram o efeito dos extratos oriundos das plantas sobre bactérias, 8 sobre fungos, 4 sobre bactérias e fungos, 1 sobre protozoários, 1 sobre bactérias-fungos-vírus e 1 vírus (FIGURA 5).

No que se refere aos microrganismos que tiveram seu crescimento inibido ou até mesmo interrompido, contam com 50 espécies distribuídas em: bactérias gram-positivas – 14; gram-negativas – 20; ácido-álcool-resistente – 1; fungos – 10; protozoários – 4; e vírus – 1. Entre as gram-positivas destacam-se *Staphylococcus aureus*, com 23 espécies vegetais demonstrando atividade, *Bacillus subtilis* inibido por 5 vegetais, *Enterococcus faecalis* - 4, e *Streptococcus suis* por 3. As gram-negativas mais inibidas foram *Escherichia coli* por 19 plantas, *Yersinia enterocolitica* por 6 e *Pseudomonas aeruginosa* por 5. Entre os fungos destaca-se *Candida albicans* por 7.

**FIGURA 5.** Tipos de microrganismos inibidos pelos extratos vegetais oriundos de plantas pertencentes ao bioma Caatinga por número de artigos.



Pereira e colaboradores (2009) demonstraram atividade antimicrobiana de extratos de *Mimosa tenuiflora*, *Caesalpinia ferrea* e *Punica granatum* sobre *Staphylococcus aureus* isolados de mastite bovina. O mesmo grupo evidenciou atividade antimicrobiana sobre *Staphylococcus aureus* isolados de mastite de búfalas a partir do extrato de *Mimosa tenuiflora* e *Azadiracta indica*. *Caesalpinia ferrea* também foi alvo de diversos outros estudos (PEREIRA et al., 2006; CAVALHEIRO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2010; MARQUES et al., 2015) apontando atividade larvicida do extrato de suas sementes contra *Aedes aegypti*, antiviral sobre DENV-2 e atividade antimicrobiana sobre *S. aureus*.

Biasi-Garbin e colaboradores (2016) descreveram o potencial de 23 extratos advindos de nove plantas da região semiárida brasileira frente as espécies de fungo *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. Ambas as espécies citadas são os principais agentes causadores de dermatofitoses. Pereira e colaboradores (2009) descreveram a capacidade inibitória do extrato da casca de jurema preta (*Mimosa tenuiflora*) sobre cepas de *Candida* spp., ao qual apresentou atividade antifúngica em todas as suas diluições. Outro trabalho demonstrou atividade antifúngica de espécies do gênero *Croton* (FONTENELLE et al., 2008). Tais achados evidenciam o potencial de aplicação de extratos ou isolados de espécies oriundas da Caatinga frente a fungos.

Atividade contra o protozoário *Trichomonas vaginalis* foi obtida a partir de 44 extratos aquosos oriundas de 23 plantas da Caatinga, todas usadas cotidianamente na medicina popular na região (FRASSON et al., 2012). Trabalho desenvolvido por Chaves e colaboradores (2016) avaliou *Poincianella pyramidalis*, também utilizada na medicina popular. O estudo demonstrou potencial aplicação antimicrobiana e antioxidante de extratos advindos dessa espécie.

Há dificuldade na busca por vegetais que contenham moléculas com atividade antimicrobiana, sendo um entrave para as pesquisas, suas formas de uso, vias de administração, ação biológica, composições químicas e controle de qualidade, além das fases de purificação do princípio ativo (PEREIRA et al., 2006). Assim, o conhecimento popular das plantas, para tratamentos de enfermidades, vem auxiliar nas pesquisas científicas servindo como ponto de partida na escolha de possíveis alvos para estudo (SOUZA et al, 2013). No entanto, o número de artigos encontrados ainda é pouco, quando comparados com o potencial de biodiversidade da região que, segundo o Ministério do Meio Ambiente (2016), 932 espécies vegetais ocupam este território, destes, 318 endêmicas (CERRATINGA, 2016).

## Conclusões

Os artigos analisados demonstram potencial dos extratos ou moléculas isoladas, de plantas oriundas da Caatinga, para tratamentos ou desenvolvimento de drogas. Logo, fica clara a necessidade de mais estudos que demonstrem o potencial antimicrobiano de moléculas advindas desse bioma, exclusivo do Brasil, tendo como foco o isolamento do princípio ativo, uma vez que, no presente estudo evidenciou-se número reduzido de trabalhos publicados com essa temática.

## Referências

AGEITEC – Agência Embrapa de Informação Tecnológica. **Bioma caatinga: medicinais**. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 11 Jul. 2016.

ALMEIDA, J. R. G. S.; ARAÚJO, C. S.; PESSOA, C. Ó.; COSTA, M. P.; PACHECO, A. G. M. Atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana de *Annona vepretorum* Mart. (Annonaceae). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 36, p. 258-264. 2014. [\[CrossRef\]](#)

ALMEIDA, C. F. C. B. R.; CABRAL, D. L. V.; ALMEIDA, C. C. B. R.; AMORIM, E. L. C.; ARAÚJO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P. Comparative study of the antimicrobial activity of native and exotic plants from the Caatinga and Atlantic Forest selected through an ethnobotanical survey. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 2, 2012, p. 201–207. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

ALVES, J. J. A.; ARAÚJO, M. A.; NASCIMENTO, S. S. Degradação da caatinga: uma investigação ecogeográfica. **Revista Caatinga**, v.22, n3, p.126-135. 2009. [\[Link\]](#)

BEZERRA, D. A. C.; RODRIGUES F. F. G.; COSTA, J.G.M.; PEREIRA, A. V.; SOUSA, E.O; RODRIGUES, O. G. Abordagem fitoquímica, composição bromatológica e atividade antibacteriana de *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poiret e *Piptadenia stipulacea* (Benth) Ducke. **Acta Scientiarum Biological Sciences Maringá**, v. 33, n. 1, p. 99-106. 2011. [\[CrossRef\]](#)

BIASI-GARBIN, R. P.; DEMITTO, F. O.; AMARAL, R. C. R.; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L.; SVIDZINSKI, T. I. E.; BAEZA, L. C. YAMADA-OGATTA, S. F. Antifungal potential of plant species from brazilian caatinga against dermatophytes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 58, n. 18, 2016. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

BRASIL - MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. Áreas Prioritárias para a conservação, uso sustentável e Repartição de benefícios da biodiversidade Brasileira: Atualização - **Portaria MMA N° 09**, de 23 de janeiro de 2007. Brasília, 2007.

BRASIL - MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Caatinga**. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 11 Jul. 2016.

CALLOU, M. J. A.; MIRANDA, R. C. M.; FEITOSA, T. R.; ARRUDA, F. V. F.; NASCIMENTO, M. S.; GUSMÃO, N. B. Avaliação da atividade antimicrobiana da casca de *Mimosa caesalpiniiifolia* Benth (Sabiá). **Scientia Plena**, v. 8, n. 1, 2012. [\[Link\]](#)

CAVALCANTE, G. M.; NETO, J. F. L.; BOMFIM, E. O.; SANTOS, M. F. Atividade antimicrobiana de *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Moraceae) sobre o desenvolvimento de *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli*. **Scientia Plena**, v. 9, n. 2, 2013. [\[Link\]](#)

CAVALHEIRO, M. G.; FARIAS, D. F.; FERNANDES, G. S.; NUNES, E. P.; CAVALCANTI, F. S.; VASCONCELOS, I. M.; MELO, V. M. M.; CARVALHO, A. F. U. Atividades biológicas e enzimáticas do extrato aquoso de sementes de *Caesalpinia ferrea* Mart., Leguminosae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19 n. 2B, p. 586-591. 2009. [\[Link\]](#)

CERRATINGA. **Fauna e flora da caatinga**. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 10 jul. 2016.

CHAVES, T. P.; FERNANDES, F. H. A.; SANTANA, C. P.; SANTOS, J. S.; MEDEIROS, F. D.; FELISMINO, D. C.; SANTOS, V. L.; CATÃO, R. M. R.; COUTINHO, H. D. M.; MEDEIROS, A. C. D. Evaluation of the Interaction between the Poincianella pyramidalis (Tul.) LP Queiroz Extract and Antimicrobials Using Biological and Analytical Models. **PLOS ONE**, p. 23. 2016. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

COSTA, E. M. M.B.; BARBOSA, A. S.; ARRUDA, T. A.; OLIVEIRA, P. T.; DAMETTO, F. R.; CARVALHO, R. A.; MELO, M.D. Estudo *in vitro* da ação antimicrobiana de extratos de plantas contra *Enterococcus faecalis*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p.175-180. 2010. [\[Link\]](#)

COSTA, E. M. M. B.; BARBOSA, A. S.; FLORENTINO, V. G. B.; SILVA, J. D. F.; TROVÃO, D. M. B. M.; MEDEIROS, A. C. D. In vitro antimicrobial activity of plant extracts of semi-arid region of Paraíba, PB, Brazil. **Revista Odonto Ciência**, v. 28, 2013, p. 101-104. [\[Link\]](#)

DAVID, J. P.; MEIRA, M.; DAVID, J. M.; BRANDÃO, H. N.; BRANCO, A.; AGRA, M. F.; BARBOSA, M. R. V.; QUEIROZ, L. P.; GIULIETTI, A. M. Radical scavenging, antioxidant and cytotoxic activity of Brazilian Caatinga plants. **Fitoterapia**, v. 78, 2007. p.215-218. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

DESMARCHELIER, C.; LISBOA ROMÃO, R.; COUSSIO J.; CICCIA G. Antioxidant and free radical scavenging activities in extracts from medicinal trees used in the 'Caatinga' region in northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 67, 1999. p. 69–77. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

EMBRAPA CLIMA TEMPERADO. **Metabólitos Secundários Encontrados em Plantas e sua Importância**. Pelotas, 2010. 16 p.

EMBRAPA SEMIÁRIDO. **Preservação e uso da Caatinga**. Brasília, DF, 2007. 39 p.

EMBRAPA RECURSOS GENÉTICOS E BIOTECNOLOGIA. **Boas Práticas de Manejo para o Extrativismo Sustentável de Cascas**. Brasília, 2015. 108 p.

EMBRAPA RONDÔNIA. **Cultivo, uso e manipulação de plantas medicinais**. Porto Velho, 2004. 25 p.

FALCÃO, E. P. S.; SILVA, N. H.; GUSMÃO, N. B.; RIBEIRO, S. M.; HONDA, N. K.; PEREIRA, E. C. Atividade Antimicrobiana de Compostos Fenólicos do Líquen *Heterodermia leucomela* (L.) Poelt. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 21, n. 1, 2002. [\[Link\]](#)

FARIAS, D. F.; SOUZA, T. M.; VIANA, M. P.; SOARES, B. M.; CUNHA, A. P.; VASCONCELOS, I. M.; RICARDO, N. M. P. S.; FERREIRA, P. M. P.; MELO, V. M. M.; CARVALHO, A. F. U. Antibacterial, Antioxidant, and Anticholinesterase Activities of Plant Seed Extracts from Brazilian Semiarid Region. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013, p. 9. [\[CrossRef\]](#)[\[PubMed\]](#)

FERNANDES, A. W. C.; FERNANDES, A. W. C.; AQUINO, S. Á. M. C.; GOUVEIA, G. V.; ALMEIDA, J. R. G. S.; COSTA, M. M. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos de plantas do bioma caatinga em isolados de *Escherichia coli* de suínos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, 2015, p. 1097-1102. [\[CrossRef\]](#)

FILIZOLA, B. C.; SAMPAIO, M. B. **Boas Práticas de Manejo para o Extrativismo Sustentável de Cascas**. Brasília: Instituto; Sociedade, População e Natureza; 2015. ISBN 978-85-63288-17-2

FONTENELLE, R.O.S.; MORAIS, S.M.; BRITO, E.H.S.; BRILHANTE, R.S.N.; CORDEIRO, R.A.; NASCIMENTO, N.R.F.; KERNTOPF, M.R.; SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. Antifungal activity of essential oils of Croton species from the Brazilian Caatinga biome. **Journal of Applied Microbiology**, v. 104, 2008. p.1383-1390. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

FRASSON, A. P.; SANTOS, O.; DUARTE, M.; TRENTIN, D. S.; GIORDANI, R. B.; SILVA, A. G.; SILVA, M. V.; TASCA, T.; MACEDO, A. J. First report of anti-Trichomonas vaginalis activity of the medicinal plant Polygala decumbens from the Brazilian semi-arid region, Caatinga. **Parasitology Research**, v. 110, p. 2581–2587, 2012. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

FURTADO, M. A. M.; FURTADO, M.; ALVES, F.; MARTINS, J.; VASCONCELOS, M.; RAMOS, V.; SOUSA, G.; SILVA, A.; FARIAS, W.; CAVADA, B.; TEIXEIRA, E.; SANTOS, R. Effect of cashew (*Anacardium occidentale* L.) peduncle bagasse extract on *Streptococcus mutans* and its biofilm. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 12, 2014, p. 9-13. [[Link](#)]

GONÇALVES, G. M. S.; GOBBO, J. Antimicrobial Effect of *Anacardium Occidentale* Extract and Cosmetic Formulation Development. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 55, 2012, p. 843-850. [[CrossRef](#)]

KUBO, I.; NIHEI, K. I.; TSUJIMOTO, K. Antibacterial Action of Anacardic Acids against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, 2003, p. 7624-7628. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]

LIMA, G. R. M.; MONTENEGRO, C. A.; FALCÃO, H.S.; JESUS, N. Z. T.; CABRAL, A. G. S.; GOMES, I. F.; AGRA, M. F.; TAVARES, J. F.; BATISTA, L. M. Gastroprotective activity of the ethanolic extract and hexanephas of *Combretum duarteanum* Cambess. (Combretaceae). **Journal of Natural Medicines**. v. 67, 2013. p.492–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

LÔBO, K.M.S.; ATHAYDE, A.C.R.; SILVA, A.M.A.; RODRIGUES, F.F.G.; LÔBO, I.S.; BEZERRA, D.A.C.; COSTA, J.G.M. Avaliação da atividade antibacteriana e prospecção fitoquímica de *Solanum paniculatum* Lam. e *Operculina hamiltonii* (G. Don) D. F. Austin & Staples, do semiárido paraibano. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.12, n.2, 2010. p.227-233. [[Link](#)]

MARQUES, M. M. M.; MORAIS, S. M.; SILVA, A. R. A.; BARROSO, N. D.; FILHO, T. R. P.; ARAÚJO, F. M.C.; VIEIRA, Í. G. P.; LIMA, D. M.; GUEDES, M. I. F. Antiviral and Antioxidant Activities of Sulfated Galactomannans from Plants of Caatinga Biome. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2015. p.8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

MELO, J. G.; ARAÚJO, T. A.S.; CASTRO, V. T. N. A. E; CABRAL, D. L. V; RODRIGUES, M.D.; NASCIMENTO, S. C.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Antiproliferative Activity, Antioxidant Capacity and Tannin Content in Plants of Semi-Arid Northeastern Brazil. **Molecules**, v. 15, 2010. p.8534-8542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

MELO, A. F. M.; SANTOS, E. J. V.; SOUZA, L. F. C.; CARVALHO, A. A. T.; PEREIRA, M. S. V.; HIGINO, J. S. Atividade antimicrobiana in vitro do extrato de *Anacardium occidentale* L. sobre espécies de *Streptococcus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, 2006, p. 202-205. [[CrossRef](#)]

MELO, M. S. F.; ROCHA, C. Q.; SANTOS, M. H.; CHAVASCO, J. M.; CHAVASCO, J. K. Pesquisa de bioativos com atividade antimicrobiana nos extratos hidroetanólicos do fruto, folha e casca de caule do *Zizyphus joazeiro* mart. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 2, 2012. p. 43-51. [[CrossRef](#)]

MENDES, S.S.; BOMFIM, R.R.; JESUS, H.C.R.; ALVES, P.B.; BLANK, A.F.; ESTEVAM, C.S.; ANTONIOLLI, A.R.; THOMAZZI, S.M. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, 2010. p.391–397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

NOVAIS, T.S; COSTA, J.F.O.; DAVID, J.P.L.; DAVID, J.M.; QUEIROZ, L.P.; FRANÇA, F.; GIULIETTI, A.M.; SOARES, M.B.P.; SANTOS, R.R.; Atividade antibacteriana em alguns extratos de vegetais do semiárido brasileiro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, 2003. p.5-8. [[CrossRef](#)]

OLIVEIRA, A.F.; BATISTA, J. S.; PAIVA, E.S.; SILVA, A.E.; FARIAS, Y.J.M.D.; DAMASCENO, C.A.R.; BRITO, P.D.; QUEIROZ, S.A.C.; RODRIGUES, C.M.F.; FREITAS, C.I.A. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.12, n.3, 2010. p.302-310. [[Link](#)]

OLIVEIRA, M. T.; MATZEK, V.; MEDEIROS, C. D.; RIVAS, R.; FALCÃO, H. M.; SANTOS, M. G. Stress Tolerance and Ecophysiological Ability of an Invader and a Native Species in a Seasonally Dry Tropical Forest. **PLOS ONE**, v. 9. 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

OLIVEIRA, V. B.; FREITAS, M.S.M.; MATHIAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I.J.C. Atividade biológica e alcalóides indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.11, n.1, 2009. p.92-99. [[Link](#)]

PEREIRA, A. V.; RODRIGUES, O. G.; AZEVÊDO, T. K. B. DE; BEZERRA, D. A. C.; LIMA, E. Q. DE; PEREIRA, M. DO S.V. Perfil de extrato de plantas sobre *staphylococcus aureus* isolado de mastite bovina. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 3, n. 1, 2009. p.105-111. [[Link](#)]

PEREIRA, A. V.; RODRIGUES, O. G.; LOBO, K. M. DA S.; BEZERRA, D. A. C. MOTA, R. A.; COUTINHO, L. C. A.; SILVA, L. B. G.; ATHAYDE, A. C. R. Atividade anti-fúngica do neem e jurema-preta sobre cepas de *Candida* spp isolados de vacas com mastite subclínica no Estado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n.4, 2009. p.818-822. [[Link](#)]

PEREIRA, A.V.; LÔBO, K.M.S.; BEZERRA, D.A.C.; RODRIGUES, O.G.; ATHAYDE, A.C.R.; MOTA, R.A.; LIMA, E.Q.; MEDEIROS, E.S. Perfil de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* de jurema preta e neem sobre amostras de *Staphylococcus* sp. isoladas de mastite em búfalas. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.76, n.3, 2009. p.341-346. [[Link](#)]

PEREIRA, J.J. S.; JANDÚ, J. J.; PAZ, J. A.; CROVELLA, S.; CORREIA, M. T. S.; SILVA, J. A. *Commiphora leptophloeos* Phytochemical and Antimicrobial Characterization. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 2017, p. 10. [[CrossRed](#)][[PubMed](#)]

PEREIRA, M. DO S. V.; RODRIGUES, O. G.; FEIJÓ, F. M. C.; ATHAYDE, A. C. R.; LIMA, E. Q. de; SOUSA, M. R. Q. de. Atividade antimicrobiana de extratos de plantas no Semi-Árido Paraibano. **Agropecuária Científica no Semiárido**, v.2, n.1, 2006. [[Link](#)]



PINHO, L.; SOUZA, P. N. S.; SOBRINHO, E. M.; ALMEIDA, A. C.; MARTINS, E. R. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira, barbatimão, erva baleeira e do farelo da casca de pequi. **Ciência Rural**, v. 42, 2012, p. 326-331. [[CrossRef](#)]

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F.; EICHHORN, S.E. **Biologia Vegetal**. 7ª ed., Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2007. ISBN 9788527712293.

RIBEIRO, B. D.; ALVIANO, D. S.; BARRETO, D. W.; COELHO, M. A. Z. Functional properties of saponins from sisal (*Agave sisalana*) and juá (*Ziziphus joazeiro*): Critical micellar concentration, antioxidant and antimicrobial activities. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 436, 2013, p. 736-743. [[CrossRef](#)]

ROCHA, F. A. G.; DANTAS, L. I. S. Atividade antimicrobiana *in vitro* do látex do aveloz (*Euphorbia tirucalli* L.), pinhão bravo (*Jatropha mollissima* L.) e pinhão roxo (*Jatropha gossypifolia* L.) sobre microrganismos patogênicos. **Holos**, Ano 25, v. 4, 2009. [[CrossRef](#)]

ROQUE, A. A.; ROCHA, R.M; LOIOLA, M. I. B. Uso e diversidade de plantas medicinais da Caatinga na comunidade rural de Laginhas, município de Caicó, Rio Grande do Norte (Nordeste do Brasil). **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 12, n. 1, 2010. [[Link](#)]

SÁ, M. C. A.; PEIXOTO, R. M; KREWER, C.C; ALMEIDA, J.R.G.S; VARGAS, A. C.; COSTA, M.M. Antimicrobial activity of caatinga biome ethanolic plant extracts against gram negative and positive bacteria. **Revista brasileira de Ciência Veterinária**, v. 18, n. 2/3, 2011. p.62-66. [[Link](#)]

SANTOS, R. P.; SÁ, R. A.; MARINHO, M. M.; MARTINS, J. L.; TEIXEIRA, E. H.; ALVES, F. C.; RAMOS, V. S.; SOUSA, G. S.; CAVADA, B. S.; SANTOS, R. P. Compositional analysis of cashew (*Anacardium occidentale* L.) peduncle bagasse ash and its *in vitro* antifungal activity against *Fusarium* species. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, p. 200-205, 2011. [[Link](#)]

SANTOS, V.L.; SOUZA, M.F.V.; BATISTA, L.M.; SILVA, B.A.; LIMA, M.S.; SOUZA, A.M.F.; BARBOSA, F.C.; CATÃO, R.M.R. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v.13, n.1, 2011. p.68-72. [[Link](#)]

SILVA, J. G.; SOUZA, I. A.; HIGINO, J. S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; PEREIRA, J. V.; PEREIRA, M. S. V. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, 2007, p. 572-577. [[CrossRef](#)]

SILVA, L. L. S.; LIMA, E. O.; NASCIMENTO, S. C.; MOTA, D. L.; SILVA, N. H.; ALMEIDA, E. R.; SILVA, M. G. S. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos de *Dioclea grandiflora* Mart. ex. Benth., Fabaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 2, 2010. p.208-214. [[Link](#)]

SILVA, L. L.; HELDWEIN, C. G.; REETZ, L. G. B.; HÖRNER, R.; MALLMANN, C. A. HEINZMANN, B. M. Composição química, atividade antibacteriana *in vitro* e toxicidade em *Artemia salina* do óleo essencial das inflorescências de *Ocimum gratissimum* L., Lamiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, 2010. p.700-705. [[Link](#)]



SILVA, T.C.L.; ALMEIDA, C.C.B.R.; VERAS FILHO, J.; PEIXOTO SOBRINHO, T.J.S.; AMORIM, E.L.C.; COSTA, E.P., ARAÚJO, J.M. Atividades antioxidante e antimicrobiana de *Ziziphus joazeiro* mart. (Rhamnaceae): avaliação comparativa entre cascas e folhas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, 2011. p.193-199. [\[Link\]](#)

SILVA, L. N.; TRENTIN, D. S.; ZIMMER, K. R.; TRETER, J.; BRANDELLI, C. L.; FRASSON, A. P.; TASCA, T.; SILVA, A. G.; SILVA, M. V.; MACEDO, A. J. Anti-infective effects of Brazilian Caatinga plants against pathogenic bacterial biofilm formation. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, 2015, p. 464-468. [\[CrossRef\]](#)[\[PubMed\]](#)

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A. P. **Antimicrobianos: guia prático**. 2ª Ed. Ed. Rubio: Rio de Janeiro, 2010. ISBN 9788577710591.

SOUZA, C.M.P; BRANDÃO, D.O.; SILVA, M.S.P.; PALMEIRA, A.C.; SIMÕES, M.O.S.; MEDEIROS, A.C.D. Utilização de Plantas Medicinais com Atividade Antimicrobiana por Usuários do Serviço Público de Saúde em Campina Grande - Paraíba. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v.15, n.2, 2013. p.188-193. [\[Link\]](#)

VASCONCELOS, M. A.; ARRUDA, F. V. S.; SANTOS, H. S.; RODRIGUES, A. S.; BANDEIRA, P. N.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; CAVADA, B. S.; TEIXEIRA, E. H.; HENRIQUES, M.; PEREIRA, M. O. Effect of a casbane diterpene isolated from *Croton nepetaefolius* on the prevention and control of biofilms formed by bacteria and *Candida* species. **Industrial Crops and Products**, v. 61, 2014, p. 499-509. [\[CrossRef\]](#)

VERA, L. A.; MACEDO, J. L. S. DE; CIUFFO, I. A.; SANTOS, C. G.; SANTOS, J. B. Sensibilidade antimicrobiana de bactérias aeróbicas isoladas de úlceras leishmanióticas, em Corte de Pedra, BA. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 1, 2006. p.47-50. [\[Link\]](#)

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 26/08/2016 | Aceite: 17/07/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Mesquita MOM, Pinto TMF, Moreira RF. Potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga: uma revisão. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 216-230. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/380>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

# Revisão da planta *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: Pluralidade em propriedades medicinais

Plants review *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: Plurality in medicinal properties

DOI 10.5935/2446-4775.20170029

Duarte, Regiane C. <sup>1\*</sup>; Andrade, Laís A. <sup>1</sup>; Oliveira, Tércia<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Santa Cruz-UESC, Departamento de Ciências da Saúde-DCS, Campus Soane Nazaré de Andrade, Rodovia Jorge Amado, km 16, Bairro Salobrinho, CEP 45662-900, Ilhéus, BA, Brasil.

\*Correspondência: [rcduarte@uesc.br](mailto:rcduarte@uesc.br)

## Resumo

*Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe (Costaceae) ou Cana-do-brejo ou Cana-de-macaco é uma espécie amplamente encontrada no Brasil. Quais valores médicos e/ou potenciais terapêuticos? O objetivo desta revisão foi destacar a pluralidade da planta *Costus spiralis* para curar ou melhorar o sofrimento da população contra doenças e suas comorbidades. A partir dos vários artigos utilizados, destacamos a forte preocupação com a melhora da comunicação entre profissionais e usuários, mais especificamente sobre o *Costus spiralis*, devido a sua pluralidade em propriedades medicinais, a fim de evitar maiores complicações à saúde. Ressaltamos que, apesar da pouca literatura, os dados quantitativos e qualitativos sobre a dose e terapêutica de *C. spiralis* na medicina popular e/ou científica (extrato aquoso ou droga vegetal), as pesquisas revisadas neste artigo sugerem, de forma indireta, a possibilidade de utilização desta planta para o tratamento da síndrome metabólica e suas comorbidades. Estudos multidisciplinares ainda são necessários e ampliados para verificar como agem nas comorbidades da síndrome metabólica, quais são os seus efeitos tóxicos e colaterais, como seriam suas interações com novos medicamentos alopatas, quais as estratégias mais adequadas para o controle de qualidade e produção de fitoterápicos, para atender às normas das agências reguladoras, como as resoluções da ANVISA.

**Palavras-chave:** *Costus spiralis*. Planta medicinal. Síndrome metabólica.

## Abstract

*Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe (Costaceae) or Marsh-cane or species commonly found in Brazil. What medical values and/or therapeutic potentials? The objective of this review was to highlight the plurality of the plant *Costus spiralis* to cure or improve the suffering of the population against diseases and their comorbidities. From the various articles used in this review, we highlight the strong concern with the improvement of communication between professionals and users, specifically about *Costus spiralis*, due to its plurality in medicinal properties, to avoid further complications to health. Despite the lack of literature, that

is, quantitative and qualitative data on the dose and therapeutics of *C. spiralis* in popular or scientific medicine (aqueous extract or plant drug), the research reviewed in this article indirectly suggests possibility of using this plant when prescribed for the treatment of metabolic syndrome and its comorbidities. Multidisciplinary studies are still needed and amplified, as they act in the comorbidities of the metabolic syndrome, what are their toxic and collateral effects, such as their interactions with new allopathic drugs and which strategies are most appropriate for quality control and phytotherapeutic production, regulatory agencies, such as the resolutions of ANVISA.

**Keywords:** *Costus spiralis*. Medicinal plant. Metabolic syndrome.

---

## Introdução

*Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe (Costaceae) ou popularmente conhecida na América Latina como Cana-do-brejo e/ou Cana-de-macaco é amplamente encontrada no Brasil. Reconhecida por seus valores médicos e ornamentais, além de inúmeros potenciais terapêuticos. As propriedades biológicas e terapêuticas do *C. spiralis*, neste artigo, apresentam um passado, o presente e um possível futuro como potencial agente na síndrome metabólica.

Esta revisão visou auxiliar, mesmo que de forma indireta, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Brasil, 2006; Figueiredo, Gurgel e Gurgel Junior, 2014). A política criada visa o tratamento de doenças e minimiza impactos no seu financiamento, assim como a eterna busca de novas espécies de plantas medicinais que possam integrar esta política ao Sistema Único de Saúde. Para tanto, alia-se as necessidades das comunidades, aos conhecimentos populares e científicos. Assim, o objetivo desta revisão é destacar a pluralidade da planta *Costus spiralis* para curar ou melhorar o sofrimento da humanidade contra doenças e suas comorbidades.

## Revisão bibliográfica

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Medline, Scielo e Lilacs com o intuito de buscar manuscritos (Inglês, Espanhol e Português) relacionados às atividades da espécie *Costus spiralis* (jacq.) Roscoe. Como critério de exclusão, todos os resultados (sites) fora das bases de dados citados anteriormente não foram selecionados. O período da pesquisa foi entre dezembro 2015 a outubro de 2016. Foram incluídas as seguintes palavras-chave e suas combinações: *Costus* "e" *spiralis* "e" Jaq "e" Roscoe "e" Costacea. Foram selecionados artigos originais, ensaios clínicos e revisões. Sobre a disponibilidade dos manuscritos foram estudados apenas textos completos. O período das publicações foi dos últimos 10 anos, e as espécies para as pesquisas foram: humana e outras espécies.

### ***Costus Spiralis* - Distribuição Geográfica**

*Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe é uma espécie nativa do México, Costa Rica, Colômbia e Brasil; é empregada na medicina tradicional de longa data, principalmente na região Amazônica (Lorenzi e Matos, 2002). Ocorre preferencialmente em locais úmidos, mas também pode ser encontrada em savanas e em afloramentos graníticos (Maas, 1972).

### ***Costus Spiralis* - Botânica**

A família Costaceae era classificada como uma subfamília da grande família Zingiberaceae. Essa classificação baseava-se nas similaridades das estruturas florais entre as espécies das duas famílias. Tomlinson (1962) sugeriu que essas semelhanças poderiam indicar uma ancestralidade comum e propôs a elevação de Costaceae ao status de família independente, embasando sua proposta em diferenças morfológicas e anatômicas. Segundo Tomlinson (1962) a família Costaceae compreende quatro gêneros: *Costus*, *Monocostus*, *Dimerocostus* e *Tapeinochilos*.

O gênero *Costus* foi dividido em quatro subgêneros: *Cheilocostus*, *Chamaecostus*, *Paracostus* e *Costus*. Contém, aproximadamente, entre 125-175 espécies de distribuição pantropical, mas a maioria de suas espécies ocorre nos neotrópicos (Stevenson e Stevenson, 2004).

Geralmente, espécies do gênero *Costus* crescem em baixa densidade populacional. A maioria tem ramos espirais com inflorescências terminais que produzem apenas uma flor por dia (raramente duas) e apresenta um período de floração estendido (Schemske, 1980; 1981; 1982; 1983; Kay e Schemske, 2003).

### ***Costus Spiralis* - Aspectos Morfológicos**

A espécie *C. spiralis* pode alcançar de 50cm a 2m de altura. Apresenta inflorescências racemosas em forma de espiga, possui brácteas vermelhas, fechadas e sobrepostas, dentro das quais se desenvolvem os botões florais e frutos (**FIGURA 1**). As inflorescências apresentam cerca de 8cm de comprimento com uma média de 40 flores, cada uma em uma bráctea. Suas flores são vermelhas, com tubo floral formado por três pétalas fundidas na base e não apresentam odor (Araujo e Oliveira, 2007). O rizoma da *C. spiralis* é ramificado e carnoso e suas raízes são quase brancas. Suas hastes são quase eretas, quebradiças, carnosas, fibrosas e conservam a bainha das folhas antigas. O pecíolo é grosso e as folhas são espiraladas, invaginantes, obovadas ou elípticas com até 35cm de comprimento. Essas folhas são lisas, luzidias, verde escura na parte superior e mais clara na parte inferior, onde a nervura média é saliente (Pio Correa, 1926). Não existem muitos estudos sobre a biologia reprodutiva da família Costaceae e os poucos trabalhos conhecidos foram realizados fora do Brasil (Araujo e Oliveira, 2007).

**FIGURA 1.** Inflorescências da *Costus spiralis*.



Fonte: Autora

## Medicina Popular

Ao longo das últimas décadas, medicamentos complementares e alternativos são cada vez mais utilizados no tratamento dia a dia. Com o aumento do custo de medicamentos de prescrição e sua produção de efeitos colaterais indesejados, os pacientes estão explorando remédios naturais à base de plantas. Na medicina popular brasileira o relato é antigo de uso de *Costus spiralis* como um agente diurético, para aliviar dores na bexiga e na uretra e para expelir pedras nos rins (Corrêa, 1984; Cruz, 1965). Existem ainda relatos para tratar hipertensão e disfunção renal (Cruz, 1982; Di Stasi e Hiruma-Lima, 2002 e Araújo e Oliveira, 2007).

Além disso, tem sido relatado na literatura sua utilização como um agente antimicrobiano, antifúngico e antioxidante (Habsah et al., 2000; Braga et al., 2007), bem como leishmanicida, citotóxica anti-inflamatória e atividade imunomoduladora (Whittle, 1964; Silvia e Parente, 2000; Silva, 2003). Pio Corrêa (1984) também descreveu a utilidade de *C. spiralis* no suco, para tratamento de taquicardia.

Segundo Habsah et al. (2000), Braga et al. (2007) e Hafidh et al. (2009a) esta planta também é comumente utilizada na medicina popular para diabetes. A planta também atua como um antioxidante, um agente antibacteriano e diurético e para promover a cura de feridas.

Na Mata Atlântica (Brasil), a infusão das folhas é usada contra hipertensão e como diurético. A decocção de suas folhas, contra diarreias graves, e a infusão dos colmos é usada internamente contra hepatite e dores de barriga (Di Stasi e Hiruma-Lima, 2002).

## *Costus Spiralis* - Estudos Etnofarmacológicos

Informações etnofarmacológicas registram o uso das raízes e rizomas como diurético e tônico, para facilitar ou aumentar o fluxo menstrual (emenagoga) e provocar transpiração (diaforético), enquanto o suco das hastes e folhas frescas diluídas em água é indicado contra gonorreia, sífilis, nefrite, picadas de insetos, problemas da bexiga e diabetes (Albuquerque, 1989; Van Den Berg, 1993; Correa, Siqueira – Batista e Quintas, 1998; Vieira e Albuquerque, 1998; Mors, Rizzini e Pereira, 2000). Externamente a decocção é empregada para aliviar irritações vaginais, leucorreia e no tratamento de úlceras (Boorhem e Lage, 2009), enquanto na forma de cataplasma é empregada para desbridar feridas (Mors, Rizzini e Pereira, 2000; Britto e Senna-Valle, 2011).

Na fração metanólica, Braga et al. (2007) relataram os seguintes constituintes: flavonoides, esteroides e alcaloides. *C. spiralis* tem sido utilizada como planta ornamental e empregada na medicina popular (Di Stasi e Hiruma-Lima, 2002; Araújo e Oliveira, 2007) para o tratamento da hipertensão e da disfunção renal e como agente diurético (Cruz, 1982; Di Stasi e Hiruma-Lima, 2002).

## *Costus Spiralis* - Fitoquímica

Estudos fitoquímicos realizados, por mais de três décadas, com parte aérea de *C. spiralis* mostram que esta espécie produz principalmente os flavonoides 3,5-diidroxi-7,4'-dimetoxiflavona-3-O-neohesperidosídeo, canferol-3-O-neohesperidosídeo, canferídeo 3-O-neohesperidosídeo, quercetina 3-O-neohesperidosídeo e tamarixetina 3-O-neohesperidosídeo (Silva, Parente e Antunes, 2000), esteroides, alcaloides (Braga et al., 2007), saponinas (3 $\beta$ ,25R)-26-( $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-22-hidroxiurost-5-en-3-il-O-D-apio- $\beta$ -D-furanosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\alpha$ -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosídeo e (3 $\beta$ ,25R)-26-( $\beta$ -D-

glicopiranosiloxi)-22-hidroxifurost-5-en-3-il-O-D-apio-β-D-furanosil-(1→4)-O-[α-L- rhamnopiranosil-(1→2)-β-D-glicopiranosideo (Silva e Parente, 2004), inulina, taninos, sistosterol, mucilagens, sapogeninas, pectinas e oxalato de cálcio (Albuquerque, 1989; Correa, Siqueira – Batista e Quintas, 1998; Vieira e Albuquerque, 1998; Oliveira, Saito e Chunzum, 1986). Além destes compostos, diosgenina também foi isolada dos rizomas, o que tem atraído à atenção de muitos pesquisadores por ser uma nova fonte precursora de hormônios esteroidais (Silva, Parente e Antunes, 2000).

## **Atividades biológicas - *Costus Spiralis***

### **Atividade Antiurólítica**

Em trabalho desenvolvido por Viel et al. (1999) foram implantados cristais de oxalato de cálcio em ratos para induzir a formação de cálculos renais e após administração do extrato aquoso de *C. spiralis* foi constatado a redução do cálculo, sugerindo assim que o chá apresentasse atividade antiurólítica. O efeito da atividade antiurólítica, no entanto, não está relacionado com o aumento da diurese ou com uma alteração da afinidade do receptor muscarínico da musculatura lisa da bexiga, mas sim as ligações colinérgicas.

### **Atividade Antimicrobiana**

Extrato metanólico das folhas de *C. spiralis* possui atividade antileishmania tanto para *Leishmania amazonenses* como para *Leishmania chagas* (Whittle, 1964, Habsah et al., Silva, Parente e Antunes, 2000; Silva e Parente, 2004; Braga et al., 2007) e o extrato hidroalcoólico, na concentração de 1mg/mL, apresenta atividade contra *Vibrio cholerae*, bactéria causadora da cólera (Pérez et al., 2008).

### **Atividade Antioxidante**

Trabalho realizado com diversas espécies de *Alpinia*, *Zingiber* e *Costus*, mostrou que a atividade antioxidante de extratos metanólico e diclorometano de *C. spiralis* foi superior ao do tocoferol e as demais espécies estudadas (Habsah et al., 2000; Hafidh et al., 2009b).

### **Atividade Anti-Inflamatória**

*C. spiralis* tem seu uso como agente na atividade anti-inflamatória citotóxica e imunomoduladora (Whittle, 1964; Silva, Parente e Antunes, 2000; Silva e Parente, 2004) relatada na literatura. Nas desordens inflamatórias as saponinas esteroidais isolada de *C. spiralis* podem ser o agente terapêutico.

### **Atividade protetora cardiovascular**

Silva e Parente (2004) constatou que saponinas isoladas de *C. spiralis* inibem o aumento da permeabilidade vascular. Este trabalho corrobora com levantamento etnofarmacológico mencionado por Pio Corrêa (1926), afirmando que esta espécie tem atividade protetora cardiovascular e antiaterosclerótica. Pio Corrêa (1984) descreveu a utilidade do suco de *C. spiralis* no tratamento da taquicardia. Kistler e Obeyesekere (2007) observaram que esse tipo de arritmia aumenta a probabilidade de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e derrames cardíacos. Geralmente, as taquicardias são classificadas como ventriculares ou supraventriculares, ambas, com enorme relevância clínica. O extrato aquoso de *C. spiralis* não envolve qualquer mecanismo celular ligado ao potássio, mas reduziu a corrente de cálcio. Apesar da falta de dados

quantitativos na literatura sobre a dose terapêutica de *C. spiralis*, achados apoiam o uso desta planta quando prescrito para o tratamento da hipertensão arterial ou distúrbios do ritmo cardíaco (Britto e Senna-Valle, 2011).

## Considerações finais

A partir dos vários artigos utilizados nesta revisão, destacamos a forte preocupação com a melhora da comunicação entre profissionais e usuários de plantas medicinais, mais especificamente sobre o *Costus spiralis*, no sentido de troca de informações sobre a terapia, devido a sua pluralidade em propriedades medicinais, a fim de evitar maiores complicações à saúde. Ressaltamos que apesar da pouca literatura, ou seja, dados quantitativos e qualitativos sobre a dose e terapêutica de *C. spiralis* na medicina popular ou científica (extrato aquoso ou droga vegetal), as pesquisas revisadas neste artigo sugerem, de forma indireta, a possibilidade de utilização desta planta quando prescrito para o tratamento da síndrome metabólica e suas comorbidades.

Estudos multidisciplinares ainda são necessários para que sejam ampliados os conhecimentos sobre *C. spiralis*, como agem nas comorbidades da síndrome metabólica, quais são os seus efeitos tóxicos e colaterais, como seriam suas interações com novos medicamentos alopáticos e quais as estratégias mais adequadas para o controle de qualidade e produção de fitoterápicos, atendendo às novas normas das agências reguladoras, como as resoluções da ANVISA.

## Referências

- Albuquerque JM. **Plantas Medicinais de Uso Popular**. ABEAS, Brasília. 1989; p.100.
- Araújo FP, Oliveira PE. Biologia floral de *Costus spiralis* (Jacq) Roscoe (Costaceae) e mecanismos para evitar a autopolinização. **Rev. Bras. Bot.** 2007; 30(1): 61-70. ISSN: 0100-8404. [[CrossRef](#)]
- Boorhem RL, Lage EB. Drogas e Extratos Vegetais Utilizados em Fitoterapia, **Rev. Fitos**, Rio de Janeiro. 2009; [4\(1\):37-55](#). [[Link](#)]
- Braga FG, Maria LMB, Rodrigo LFA, Magnum OM, Francis OM, et al. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **J Ethnopharmacol.** 2007; 111(2): 390-402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Brasil. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Decreto da Presidência da República nº. 5.813**, de 22 de junho, Ministério da Saúde GM/MS nº 971, 2006. [[Link](#)].
- Britto MR, Senna-Valle L. Plantas medicinais utilizadas na comunidade caiçara da Praia do Sono, Paraty, Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Bot. Bras.** 2011; 25(2):363-372. ISSN: 0102-3306. [[CrossRef](#)]
- Corrêa M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro, 1984. Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal.
- Cruz GL. **Livro verde das plantas medicinais e industriais do Brasil**. Belo Horizonte, 1965.
- Cruz GL. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 599p. 1982.

Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**, 2ª Ed. Fundação da Editora UNESP. 2002; 608p. ISBN: 8571394113.

Figueiredo CA, Gurgel IGD, Gurgel Junior, GD. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios, **Physis: Rev. Saúde Colet.** Rio de Janeiro. 2014; 24(2):381-400. ISSN 0103-7331. [[CrossRef](#)]

Habsah M, Amran M, Mackeen MM, Lajis NH, Kikuzaki H. et al. Screening of Zingiberaceae extracts for antimicrobial and antioxidant activities, **J Ethnopharmacol.** 2000; 72(3):403-10. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Hafidh RR, Abdulamir AS, Abu Bakar F, Abas F, et al. Antioxidant research in Asia in the period from 2000–2008. **American Journal of Pharmacology and Toxicology.** 2009a; 4(3):48-66. ISSN 1557-4962. [[Link](#)]

Hafidh RR, Abdulamir AS, Abu Bakar F, Abas F, et al. A review: cancer research of natural products in Asia. **International Journal of Cancer Research.** Dubai. 2009b; 5(2): 69-82. [[CrossRef](#)]

Kay KM, Schemske DW. Pollinator assemblages and visitation rates for 11 species of Neotropical *Costus* (Costaceae). **Biotropica.** 2003; 35(2): 198-207. ISSN: 1744-7429. [[CrossRef](#)]

Kistler PM, Obeyesekere MN. Pharmacological management of tachycardia. **Australian Family Physician.** 2007; 36(7): 500–505. ISSN: 0300-8495. [[Link](#)]

Lorenzi H, Matos FJA. **Plantas Medicinais no Brasil. Nativa e exótica.** Nova Odessa, SP. Instituto Plantarium, 511p., 2002. ISBN: 9788586714184.

Maas PJM. **Costoidae (Zingiberaceae). Flora Neotropica**, Monograph nº 8. Hafner, New York. 1972.

Mors WB, Rizzini CT, Pereira NA. **Medicinal Plants of Brazil.** Reference Publications, Incorporated Algonac, Michigan, 2000.

Oliveira F, Saito ML, Chunzum M. Caracterização morfológica da cana-do-brejo - *Costus spiralis* (Jacquin) Roscoe - Zingiberaceae - Costoidea. **Rev. Bras. Farmacogn.** Curitiba. 1986; 1(2):123-135, ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)]

Pérez C, Falero A, Hung BR, Ledón T, Fando R. Antibacterial effect of *Costus spiralis* leaves extract on pathogenic strains of *Vibrio cholerae*. **Rev. Cenic: Ciên. Biol.** La Habana. 2008; 39(1):70-2. ISSN: 2221.2450. [[Link](#)]

Pio Corrêa M. **Dicionário de plantas Úteis do Brasil.** Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, Imprensa Nacional. v.6, 1926.

Pio Correa M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, Imprensa Nacional. 1984.

Schemske DW. Breeding system and habitat effects on fitness components in three neotropical *Costus* (Zingiberaceae). **Evolution.** 1983; 37(3): 523-539. [[CrossRef](#)]



Schemske DW. Ecological correlates of a Neotropical mutualism: ant assemblages at *Costus* extrafloral nectaries. **Ecology**. Washington.1982; 63(4):932-941. [[CrossRef](#)]

Schemske DW. Floral convergence and pollinator sharing in two bee-pollinated tropical herbs. **Ecology**. Washington. 1981; 62(4):946-954. [[CrossRef](#)]

Schemske DW. The evolutionary significance of extrafloral nectar production by *Costus woodsonii* (Zingiberaceae): An experimental analysis of ant protection. **J Ecol**. 1980; 68(3): 959-967. [[CrossRef](#)]

Silva BP, Parente JP. New steroidal saponins from rhizomes of *Costus spiralis*. **Z Naturforsch**. 2004; (C) 59 (1-2):81-85. [[CrossRef](#)]

Silva BP, Parente JP, Antunes AS. Flavonol glycosides from *Costus spicatus*. **Phytochemistry**. 2000; 53:87-92. [[CrossRef](#)]

Silva B, Bioactive polysaccharides from *Costus spicatus*. **Carbohydrate Polymers**. 2003; 51(3):239-242. ISSN: 0144-8617. [[CrossRef](#)]

Stevenson DWM, Stevenson JW. *Costaceae (Costus Family)*. In **Flowering Plants of The Neotropics**. (Smith N, Mori SA, Henderson A, Stevenson DWM, Heald SV. eds.). Princeton University Press, Princeton. 2004; p.429-431. ISBN: 0691116946. [[Link](#)]

Tomlinson PB. Phylogeny of the Scitamineae - Morphological and anatomical considerations. **Evolution**. 1962; 16(2): 192-213. [[CrossRef](#)]

Van Den Berg ME. **Plantas Medicinais na Amazônia - Contribuição ao seu conhecimento sistemático**. 2ª ed. Museu Paraense Emílio Goeldi, Belém, p.206, 1993.

Vieira LS, Albuquerque JM. **Fitoterapia Tropical – Manual de Plantas Medicinais**. FCAP - Serviço e Documentação e Informação. Belém, 1998.

Viel TA, Domingos CD, Monteiro APD, Lima Landman M TR, Lapa AJ, et al. Evaluation of the antiurolithiatic activity of the extract of *Costus spiralis* Roscoe in rats. **J Ethnopharmacol**. 1999; 66(2):193-198. ISSN: 0378-8741. [[CrossRef](#)]

Whittle BA. The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. **Br J Pharmacol Chemother**. 1964; 22(2): 246–253. ISSN: 1476-5381. [[CrossRef](#)]

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 16/11/2016 | Aceite: 22/06/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Duarte RC, Andrade LA, Oliveira T. Revisão da planta *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: Pluralidade em propriedades medicinais. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 231-238. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/486>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---

## Revista Fitos

E-ISSN: 2446-4775 e ISSN: 1808-9569 (impressa)

Endereço: Av. Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Telefone: 21- 3348.5598

E-mail: [revistafitos@far.fiocruz.br](mailto:revistafitos@far.fiocruz.br).

A Revista Fitos publica artigos científicos originais sobre Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) em medicamentos da diversidade vegetal nas seguintes áreas do conhecimento: **Agroecologia, Botânica, Ciências Farmacêuticas** (Farmácia; Farmacotecnia; Análise e Controle de Medicamentos e afins); **Educação e Conhecimento; Etnociências** (Etnobotânica e Etnofarmacologia); **Engenharia de Medicamentos e Produtos Naturais; Farmacologia** (Farmacologia Clínica); **Política e Gestão** (Políticas Públicas; Política e Planejamento Governamental; Crescimento Econômico e Saúde Pública); **Química; Toxicologia** e outras.

São aceitos manuscritos em **português, inglês e espanhol**, nos seguintes formatos: artigo original de pesquisa, artigo de revisão, comunicação breve, monografia de plantas medicinais, perspectiva, resenha e carta.

- **Artigos:** resultado de pesquisa experimental ou conceitual, respeitando fundamentação e metodologia científica, com o máximo de 6.000 palavras. Deverá ser estruturado com itens identificados com subtítulos de introdução, metodologia, resultados e/ou discussão e conclusão.
- **Revisão:** revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes, com o máximo de 8.000 palavras. A submissão de revisões está sujeita somente ao convite ou à consulta prévia pelo editor de área.
- **Comunicação Breve:** relato de resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados como revisão ou na estrutura de artigo, mas de forma sucinta, com o máximo de 1.700 palavras.
- **Perspectivas:** análises de temas conjunturais, de interesse imediato e sobre a importância do tema, em geral a convite da equipe editorial, com o máximo de 2.200 palavras.
- **Monografia de Plantas Medicinais:** visam agrupar, padronizar e sistematizar o conhecimento das características e propriedades das plantas medicinais para orientar registro nos órgãos de regulamentação. Texto contendo no máximo 3.500 palavras.
- **Resenhas:** resenha crítica de livro, dissertações, teses e outros, publicado nos últimos dois anos, com o máximo 1.200 palavras.
- **Cartas:** crítica a artigo publicado em números anteriores da Revista Fitos, com no máximo 700 palavras.

## 1. Informações gerais do manuscrito

- São publicados manuscritos científicos inéditos e originais e que não estejam em avaliação simultânea em nenhum outro periódico.
- Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico, o manuscrito será desconsiderado.
- Todos os autores deverão preencher o termo de Cessão de Direitos Autorais, que deverá ser inserido no sistema.
- Todo conceito e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações, são de exclusiva responsabilidade dos autores.
- Informar no formulário de submissão, qualquer conflito de interesse que envolva o manuscrito.
- Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado de auxílio à pesquisa.
- Caso não tenha recebido financiamento, os autores devem declarar esta informação.
- Caso o trabalho envolva estudos em humanos ou animais deverão estar acompanhados dos seus respectivos Pareceres do Comitê de Ética de Pesquisa, tanto em Seres Humanos, quanto em Animais.
- Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem, obrigatoriamente, estar acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

## 2. Formatação do manuscrito

- Redigidos em Word do MS Office doc, docx ou Write do Libre Office.
- Não serão recebidos artigos em formatos fechados para edição como PDF ou similares.
- **Página A4**, margem de **2 cm** em cada um dos **quatro lados**, incluindo **figuras, quadros e tabelas**.
- Letra em fonte **Arial**, tamanho **12**.
- Espaçamento **duplo** entre linhas em todo o artigo, incluindo os resumos e referências.
- Texto **justificado**.
- No manuscrito submetido, não deverão conter os dados de autoria e afiliação, para atender à avaliação às cegas.

## 3. Estrutura do manuscrito

- Os subtítulos que identificam cada item do manuscrito deverão ser escritos em negrito com a 1ª letra da primeira palavra em maiúscula.
- Não serão aceitas notas de rodapé.
- Siglas devem ser escritas por extenso, quando aparecem a primeira vez, no resumo, no abstract e no restante do manuscrito.

#### 4. Título

- Deverá ser apresentado no idioma do manuscrito (português, inglês ou espanhol) e em inglês.
- Deverá estar de acordo com o conteúdo do trabalho, levando em conta o escopo da Revista.
- Deverá ser escrito com o máximo de 120 caracteres, incluindo espaços.
- Somente a 1ª letra da primeira palavra do título deverá ser escrita em maiúscula.
- A versão do título em inglês deverá conter as mesmas características da apresentação do título original.

#### 5. Resumo e abstract

- Só não se aplica a resenhas e cartas.
- Apresentação concisa dos pontos relevantes do trabalho em um único parágrafo, expondo metodologia, resultados e conclusão.
- Deverá conter o máximo 200 palavras.
- Os resumos no idioma original do manuscrito deverão ser inseridos apenas no formulário de submissão.
- Terminada a inserção do resumo no formulário, o responsável pela submissão deverá alterar o idioma do formulário e preencher os campos traduzidos.
- No abstract, evitar traduções literais. Quando não houver domínio do idioma, consultar pessoas qualificadas.

#### 6. Itens em Artigos e Comunicação Breve

- Os manuscritos de artigo e de comunicação breve, em caráter de apresentação de resultado de pesquisa, devem apresentar os itens de Introdução, de Materiais e Métodos, de Resultados e/ou Discussão e de Conclusão.
- A introdução deverá estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma área. Deverá estar claro o referencial teórico adotado no texto. Extensas revisões da literatura deverão ser substituídas por referências às publicações mais recentes, onde estas revisões tenham sido apresentadas.
- No item Materiais e Métodos, a descrição deverá ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e a reprodução do trabalho.
- Os Resultados deverão ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e, sempre que necessário, acompanhados de tabelas e figuras adequadas. Os dados, quando pertinentes, deverão ser submetidos a uma análise estatística.
- A Discussão deverá ser restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, evitando-se inferências não baseadas nos mesmos. Resultados e Discussão poderão ser apresentados num único item.
- A conclusão deverá ser destinada ao desfecho do raciocínio do autor, ressaltando as consequências de seu argumento e as principais contribuições da pesquisa.

## 7. Figuras/Tabelas

- As figuras, tabelas, quadros e figuras ilustrativas (gráficos, fotografias, desenhos, mapas, estruturas químicas), deverão ser citados no texto, indicados em letras maiúsculas seguidas por algarismo arábico, em negrito e entre parênteses, como exemplo (**TABELA 1, FIGURA 1...**).
- As tabelas, quadros e figuras deverão ser inseridas pelos próprios autores nos locais adequados, tão logo após a citação, e não no final do manuscrito.
- As **legendas** deverão ser informadas **acima das tabelas, quadros e figuras**.
- As informações inseridas nas tabelas e quadros deverão ser apresentadas com letra tamanho 10 e espaço simples.
- As tabelas não poderão conter linhas verticais nas laterais.
- Se os dados das tabelas, quadros e figuras não forem originais deverá ser informada a fonte sempre **abaixo**, tamanho 10, espaço simples.
- Os itens que compõem as figuras deverão estar legíveis e em boa resolução gráfica.
- Fotos com pessoas ou marcas identificáveis ou em lugares não públicos deverão ter autorização do uso de imagem.

## 8. Agradecimentos

- Este item é opcional e deverá vir antes das Referências.

## 9. Comunicações Verbais

- A transcrição de comunicações verbais de sujeitos decorrentes de entrevistas, ou similar, deverá estar em itálico, tamanho 10, entre aspas, na sequência do texto.
- As comunicações verbais não poderão estar identificadas e sim codificadas (Ex: Sujeito A, Sujeito 1), ou ser atribuído nome fictício com informação na metodologia. Tal dado deverá ser colocado ao final de cada frase, entre parênteses, sem itálico.

## 10. Citações

- Todas as citações deverão estar referenciadas no texto.
- Deverão seguir o estilo Vancouver.
- Deverão ser identificadas por números em sequência de citação e entre parênteses.
- Em citações múltiplas, os respectivos números deverão ser separados por vírgula, no caso de mais de duas citações sequenciais.
- No texto, a citação deverá ser inserida no parágrafo entre aspas.
- Com mais de três linhas deverá aparecer em parágrafo independente com recuo de margem de 4 cm à esquerda, fonte 10, espaço 1, com ou sem aspas.

## 11. Referências estilo Medline e PubMed

- As referências citadas no texto deverão ser listadas ao final do artigo em ordem numérica e alinhadas à margem esquerda do texto. Apresentar o respectivo número seguido por um ponto.
- As referências devem ser acompanhadas de hyperlinks CrossRef e PubMed quando houverem. Na ausência dos mesmos apresentar o hyperlink original da editora ou do texto consultado em [Link]. Consultar o **item 13**. Exemplo:
  1. Carlini EA, Duarte-Almeida JM, Rodrigues E, Tabach R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemao, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev Bras Farmacogn.** 2010; 20 (5): 140-146. ISSN: 1981-528X. [\[CrossRef\]](#)
- Para instruções, consultar PATRIAS K, WENDLING D (Tech. Ed.). *Citing Medicine. The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers.* 2007. 2nd ed. Bethesda (MD): National Library of Medicine no link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.
- Destacar em negrito: o título de livro, o nome da revista/periódico em artigo e o número em legislação.
- Todas as referências deverão ser apresentadas de modo correto e completo.
- A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).
- No caso de uso de software de gerenciamento de referências bibliográficas (EndNote, Zotero ou outros), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.
- As referências deverão ser acompanhadas de hyperlink. Consultar o próximo item.

## 12. Processo de Submissão

### 12.1 – Passo 1. Iniciar Submissão

- **Seção:** o autor deverá selecionar a seção correspondente ao formato de seu artigo.
- **Idioma da submissão:** o autor deverá selecionar o idioma principal de seu manuscrito.
- **Condições para submissão e Declaração de Direito Autoral:** para avançar no processo de submissão, o autor deverá estar de acordo com todas as condições apresentadas.

### 12.1 – Passo 2. Transferência do Manuscrito

- O autor deverá selecionar o arquivo e clicar sobre o botão **TRANSFERIR**.
- Em seguida, quando o manuscrito aparecer sob o título “Arquivo submetido”, o autor poderá clicar sobre **SALVAR E CONTINUAR**.

### 12.3 – Passo 3. Inclusão de Metadados

#### 12.3.1 - Autores e afiliação

- Os dados de todos os autores deverão ser preenchidos **somente** no formulário de metadados da submissão, presente no passo 3 do processo de submissão do site da Revista Fitos ([www.revistafitos.far.fiocruz.br](http://www.revistafitos.far.fiocruz.br)), sendo dados obrigatórios: nome e sobrenome por extenso e e-mail.
- Preenchimento dos dados complementares dos autores: obrigatoriamente, número do ORCID ou ResearchID ou perfil no Google Acadêmico; e opcionalmente, Link do CV Lattes, Link do repositório Institucional, Link do site ou blog do grupo de pesquisa, Link do site do autor.
- Os demais autores deverão ser incluídos no mesmo formulário (Clicar no botão “incluir autor”)
- A ordem dos autores no formulário deverá corresponder à ordem de autoria do trabalho.
- As afiliações devem ser incluídas em hierarquias institucionais.
- Não colocar titulações e funções junto às afiliações.
- Em caso de duplo vínculo do autor, colocar somente o vínculo no qual a pesquisa foi desenvolvida.
- Em caso de cooperação, poderá colocar as duas instituições. Ressalta-se que a primeira deverá ser a de maior vínculo.
- Terminado o cadastramento de todos os autores, o responsável pela submissão deverá alterar o idioma do formulário e preencher os campos traduzidos.

#### 12.3.2 - Título

- O título deverá ser inserido uma única vez para cada idioma no campo correspondente do Passo 3.
- Para alterar o idioma do formulário, vá ao topo da página e, no canto superior direito, selecione o idioma desejado e clique em SUBMETER.
- O procedimento deverá ser repetido para cada idioma.
- O título do artigo no formulário de submissão deverá corresponder ao título informado no manuscrito.
- Todas as características descritas no item 4 destas Instruções deverão ser observadas também no formulário de submissão.

#### 12.3.3 - Resumo e abstract

- Os resumos em português, inglês e espanhol (Abstract) deverão ser inseridos apenas no formulário de submissão (Passo 3).
- O resumo deverá ser inserido uma única vez para cada idioma no campo correspondente.
- Para alterar o idioma do formulário, vá ao topo da página e, no canto superior direito, selecione o idioma desejado e clique em SUBMETER.
- O procedimento deverá ser repetido para cada idioma.
- Só não se aplica a resenhas e cartas.
- Apresentação concisa dos pontos relevantes do trabalho em um único parágrafo, expondo metodologia, resultados e conclusão.
- Deve conter no máximo 200 palavras.
- No abstract, evitar traduções literais. Quando não houver domínio do idioma, consultar pessoas qualificadas.

#### 12.3.4 - Indexação:

- **Área e subárea do Conhecimento:** o autor deverá informar a que área pertence seu manuscrito: **Agroecologia, Botânica, Ciências Farmacêuticas** (Farmácia; Farmacotecnia; Análise e Controle de Medicamentos e afins); **Educação e Conhecimento; Etnociências** (Etnobotânica e Etnofarmacologia); **Engenharia de Medicamentos e Produtos Naturais; Farmacologia** (Farmacologia Clínica); **Política e Gestão** (Políticas Públicas; Política e Planejamento Governamental; Crescimento Econômico e Saúde Pública); **Química e Toxicologia**.
- **Palavras-chave:** Inserir de quatro (4) a oito (8) palavras-chave que representem o conteúdo do manuscrito e facilite a recuperação da informação. As palavras-chave deverão ser escritas em português ou espanhol e inglês, fazendo a alteração de idioma do formulário, com a primeira letra em maiúscula e separadas por ponto.

#### 12.4 – Passo 4. Transferência de Documentos Suplementares

- Arquivos suplementares contendo, por exemplo, figuras, tabelas, documentos com assinatura, etc, poderão ser transferidos nesta etapa.

#### 12.5 – Passo 5. Confirmação da Submissão

- Para concluir a submissão do manuscrito pelo sistema da Revista Fitos, o autor deverá clicar sobre o botão CONCLUIR SUBMISSÃO.

## Exemplos de referências

### Artigo de Periódico

Carlini EA, Duarte-Almeida JM, Rodrigues E, Tabach R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemao, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev Bras Farmacogn.** 2010; 20 (5): 140-146. ISSN: 1981-528X.

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood-leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. **Br J Cancer** 1996; 73:1006-12.

Se o número for suplementar ou especial, indique-os respectivamente pelos termos “Supl” ou “(nº esp.)” após o volume.

### Artigo de periódico eletrônico

Autor. Título do artigo. Título da publicação seriada. [tipo de suporte]. Ano. Volume (n.º) [acesso dia, mês e ano]; paginação ou indicação de tamanho. Disponibilidade de acesso.



Clark SC. The industrial arts paradigm: adjustment, replacement or extinction?. Journal of Technology Education [online]. 1989 Fall [acesso 15 mar. 1995]; 1(1). Disponível em: URL: <http://scholar.lib.vt.edu/ejournals/JTE/v1n1/backup/clark.jte-v1n1.html>.

### Artigo de jornal

Santos J. Alves dos. Por que luta Portugal na África. O Estado de São Paulo 1967 maio 28; p. 64.

Biblioteca climatiza seu acervo. O Globo, Rio de Janeiro, 1985 mar 4.; p.11, c.4.

### Livro completo

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, Glass RM, Glitman P, Lantz JC, et al. **American Medical Association Manual of Style: a guide for authors and editors**. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. ISBN-13: 9780195176339.

### Livro em formato eletrônico

Autoria. Título. [suporte]. Produtor. Edição. Versão. Local (cidade): Editora; ano [acesso dia, mês e ano]. Disponibilidade de acesso.

Killings DB, ed. Anglo-Saxon chronicle [on-line]. Berkeley, United States: Berkeley Digital Library; 1995 July [acesso em 03 nov. 1998] Disponível em: URL: <http://sunsite.berkeley.edu>.

### Capítulo de livro

Abbas AK, Lichtman AH. **Imunologia básica**. 2ª ed. São Paulo: Elsevier; 2007. ISBN: 9788535254914.

### Capítulo de livro cujo autor é o mesmo da obra

Ronan CA. **História ilustrada da Ciência da Universidade de Cambridge**. Rio de Janeiro: Zahar; 1983. p. 30-5. ISBN: 9788585061685.

### Capítulo de livro - autor/colaborador

Zanella MT. **Obesidade e fatores de risco cardiovascular**. In: Mion Jr D, Nobre F, editores. Risco cardiovascular global: da teoria à prática. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 109-25.

### **Tese/Dissertação/Monografias**

Autor. Título e subtítulo da tese. Localidade; ano de apresentação. Grau (tese, dissertação ou monografia) [Programa de Pós-Graduação em...] – Instituição onde foi apresentada.

Duque SS. Avaliação técnica de PCR na detecção de fatores de virulência *Escherichia coli* diarreiogênia empregando culturas fecais primárias. Rio de Janeiro; 2000. Mestrado [Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular e Celular] - Instituto Oswaldo Cruz.

Lima N. Influência da ação dos raios solares na germinação do nabo selvagem. Campinas, 1991. Tese [Programa de pós-graduação em Ciências Agrárias] Universidade de Campinas.

### **Trabalho publicado em anais de eventos científicos**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, eds. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Anais do 4º Congresso Paulista de Saúde Pública; 1993 jul. 10-14; São Paulo, Brasil. São Paulo: Associação Paulista de Saúde Pública; 1995.

### **Trabalhos aceitos para publicação (no prelo)**

Nascimento E, Mayrink W. Avaliação de antígenos de *Cysticercus cellulosae* no imunodiagnóstico cisticercose humana pela hemaglutinação indireta. **Rev Inst Trop** 1984. (No prelo)

### **Trabalhos inéditos (submetidos à aceitação de uma editora, sem ter atingido a fase de publicação)**

Silvestre P. Golpe de aríete: método gráfico. Belo Horizonte: Ed. UFMG; 1988. (Inédito)

### **Patente**

Autor(s), seguido da expressão inventor (es); depositante. Título da patente. Sigla do País, seguido da expressão patente, e nº da mesma. Data de publicação da patente.

Paulo César da Fonseca, inventor. Produto Erlan LTDA., depositante. Ornamentação aplicada à embalagem. BR patente C.I.10-3-6. DI2300045. 12 set. 1983; 28 maio 1985.

### **Legislativa**

Competência (país, estado ou cidade). Título. (especificação da legislação, número e data). Ementa. Título da publicação oficial. Local (cidade), data (dia, mês abreviado e ano). Seção, paginação.

Brasil. Ministério da Educação e Cultura. Secretaria da Cultura. **Portaria n.º 23**, de 26 de outubro de 1982. Modifica o Plano Nacional de Microfilmagem de Periódicos Brasileiros criado pela **Portaria DAC n.º 31**, de 11 de dezembro de 1978. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 1 dez. 1982; Seção 1, v.120, n.227, p.22438.

### **Base de Dados**

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 27 ago. 2009.

### **Documentos de Associações/Organizações**

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009. Influenza and other Influenza Viruses. 91p. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 28 ago. 2009.

## **13. Inserção de hiperlink**

Cada referência bibliográfica deverá vir acompanhada dos hyperlinks das publicações ou citações de páginas da web. O grupo de link aceito é CrossRef, PubMed e Link, a ser apresentado nesta ordem, quando houver e com os termos entre colchetes.

### **Inserindo hyperlink [CrossRef]**

Caso a referência citada possua o número DOI (Digital Object Identifier ou Identificador de Objeto Digital) o seu endereço terá o formato <http://dx.doi.org/númeroDOI>.

Souza MVN, Vasconcelos TA. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. UFF, **Quim Nova**. 2005; 28 (4): 28-678. [CrossRef]

No exemplo acima, a referência possui número DOI igual a 10.1590/S0100-40422005000400022.

**Passo a passo:** selecione apenas a palavra CrossRef (não inclua os colchetes), pressione Ctrl+K (MSWord para Windows) ou Command+K (MSWord para Mac OS) e cole o endereço <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000400022>. Por fim, a referência terá o seguinte formato:

Souza MVN, Vasconcelos TA. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. UFF, **Quim Nova**. 2005; 28 (4): 28-678. [CrossRef]

### **Inserindo hyperlink [PubMed]**

Caso a referência possua, além do DOI, o número PubMed, este deve ter o formato: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/númeroPubMed>. O link PubMed pode ser obtido através do sítio: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Orlikova B, Menezes JCJMDS, Ji S, Kamat SP, Cavaleiro JAS, Diederich M. Methylenedioxy flavonoids: assessment of cytotoxic and anti-cancer potential in human leukemia cells. **Eur J Med Chem**. Sep 12; 84:173-80. 2014. [PubMed]

**Passo a passo:** selecione apenas a palavra PubMed (não incluir os colchetes), pressione Ctrl+K (MSWord para Windows) ou Command+K (MSWord para Mac OS) e cole o endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25016375>. Adicionalmente, esta referência também possui DOI, que é igual a 10.1016/j.ejmech.2014.07.003. A referência terá o seguinte formato:

Orlikova B, Menezes JCJMDS, Ji S, Kamat SP, Cavaleiro JAS, Diederich, M. Methylenedioxy flavonoids: assessment of cytotoxic and anti-cancer potential in human leukemia cells. **Eur J Med Chem**. Sep 12; 84:173-80. 2014. [CrossRef] [PubMed]

### **Inserindo hyperlinks [Link]**

As referências que não possuem [CrossRef] nem [PubMed] e estiverem disponíveis online, coloque a expressão disponível em e o endereço do artigo no hyperlink da palavra [Link]. Ao selecionar não inclua os colchetes.

dos Santos SA, de Carvalho MG, Braz-Filho R. Produtos de Oxidação do Sesquiterpeno Laevigatina. Atribuição dos Deslocamentos Químicos dos Átomos de Hidrogênio e Carbono-13. **Quim Nova**. 1995; 18(6): 525-528. [Link]

Antes de submeter o manuscrito é importante testar todos os hiperlinks das referências; passando o mouse por cima dos hiperlinks verifique se os endereços informados estão corretos.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

