UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ

LUCIANE ANGELA NOTTAR NESELLO

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DE PLANTAS FRUTÍFERAS SILVESTRES SELECIONADAS DA FLORA CATARINENSE

Itajaí

2015

UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SUBSTÂNCIAS SINTÉTICAS BIOATIVAS

LUCIANE ANGELA NOTTAR NESELLO

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DE PLANTAS FRUTÍFERAS SILVESTRES SELECIONADAS DA FLORA CATARINENSE

Tese submetida à Universidade do Vale do Itajaí como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr.Valdir Cechinel Filho

Itajaí, Novembro de 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

N369a Nesello, Luciane Angela Nottar, 1972-
Avaliação fitoquímica e farmacológica de plantas frutíferas silvestres selecionadas da flora catarinense / Luciane Angela Nottar Nesello, 2015.
148f. ; il.; fig.; tab.

Cópia de computador (Printout(s)).
Tese (Doutorado) Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.
"Orientador: Prof . Dr. Valdir Cechinel Filho "
Bibliografia: p.118-147

1. Plantas medicinais. 2. Extratos vegetais – isolamento & purificação. 3. Preparações de Plantas. 4. Myrtaceae. 5. Moraceae. 6. Araceae. 7. Cactaceae. 8. Solanaceae. 9. Menispermaceae. I. Título.

CDU: 615.32

Josete de Almeida Burg – CRB 14.ª 293

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DE PLANTAS FRUTÍFERAS SILVESTRES SELECIONADAS DA FLORA CATARINENSE

Luciane Angela Nottar Nesello

'Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração Produtos Naturais e Substâncias Bioativas e aprovada em sua forma final pelo Programa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Vale do Itajaí.'

_____

Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho
Orientador

_____

Prof. Dr. Clóvis Antonio Rodrigues
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Apresentado perante a Banca Examinadora composta pelos Professores:

_____

Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho (UNIVALI)
Presidente

_____

Profa. Dra. Márcia Maria de Souza (UNIVALI)
Membro

_____

Prof. Dr. Rivaldo Niero (UNIVALI)
Membro

_____

Profa. Dra. Ana Lucia Tasca Gois Ruiz (UNICAMP)
Membro externo

_____

Profa. Dra. Roseane Fett (UFSC)
Membro externo

Itajaí (SC), 17 de Novembro de 2015.

Dedico este trabalho, aos meus pais Tealmo Nottar e Lucena Maria Nottar (in memoriam) que mesmo não estando mais ao meu lado, continuam guiando meus passos.

Em especial ao meu esposo Ides F. Nesello Jr. pelo apoio e compreensão em todos os momentos, sempre me incentivando a continuarrealizando meus sonhos... E a Lua (minha cachorra) pela boa energia e companhia.

"Dedico a conquista deste sonho, com todo o carinho e gratidão"

AGRADECIMENTOS

Á Deus, pelo dom da vida, oportunidade, força e coragem a mim concedida durante toda esta caminhada.

Ao Prof. Dr. Cechinel, que muito mais que um orientador, foi sempre um amigo. Agradeço pelas orientações, apoio e sensibilidade de compreender minhas dificuldades, e também, como exemplo de sabedoria e competência que me incentivaram ao longo desta difícil jornada.

Ás queridas amigas Roseane Leandra da Rosa e Adriana Campos, pela valiosa disponibilidade e acolhimento aos meus experimentos no Laboratório de Farmacologia e Fitoquímica, parceria fundamental para execução e finalização deste trabalho.

Aos meus alunos de iniciação científica, que paticiparam deste trabalho nos ensaios farmacológicos e fitoquímicos: Amanda Lorga de Almeida, Bárbara Staack Michel, Camille Krug Holz, Luana dos Santos, Maria Luisa Maes Lima Beleza, Marcos Vícius de Lima.

Aos Professores, Dra Fátima de Campos Buzzi, Dr. Sérgio Faloni de Andrade e Dr. Alexandre Bella Cruz pelo auxílio na realização dos ensaios farmacológicos.

Ao Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho e ao Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) na Universidade de Campinas (UNICAMP) pelo desenvolvimento dos testes *in vitro* (atividade antiproliferativa).

Á comissão interna de avaliação, composta pela Profa. Dra Márcia Maria de Souza e Prof. Dr. Rivaldo Niero pelas importantes sugestões realizadas para o melhoramento do trabalho.

Á comissão externa de avaliação,composta pelaProfa. Dra Roseane Fett e Profa. Dra Ana Lucia Tasca Gois Ruizpelo aceite ao convite e contribuições.

Á Profa Dra Tania Mari Belle Bresolin, pelo incentivo e apoio, e a equipe da coordenação do PPGCF/Univali - Juliano dos Santos e a Helenize Heyse Moreira, pelo auxílio nos momentos que precisei.

Ao Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior – FUMDES, pela oportunidade e apoio financeiro.

E, a todas as pessoas que de alguma forma fizeram parte deste caminho de crescimento pessoal eprofissional.

Muito obrigada!!

"O grande obstáculo ao conhecimento não é a ignorância, mas a ilusão do conhecimento"

(Daniel Boorstein)

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DE PLANTAS FRUTÍFERAS SILVESTRES SELECIONADAS DA FLORA CATARINENSE

Luciane Angela Nottar Nesello

Novembro/2015

Orientador: Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho

Área de concentração: Produtos Naturais e Substâncias Sintéticas Bioativas

Número de Páginas: 147

As espécies vegetais movimentam de maneira relevante a economia em todo o mundo, e representam a forma de tratamento mais acessível para uma parcela significativa da população. Entretanto, são necessários estudos para elucidar as propriedades químicas, farmacológicas e toxicológicas a fim de garantir a eficácia e segurança das plantas medicinais. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil fitoquímico e o potencial farmacológico de plantas frutíferas silvestres selecionadas da flora catarinense por meio de análise fitoquímica e estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*. Foram selecionados 14 plantas frutíferas para triagem de estudos químicos e farmacológicos, pertencendo às famílias Araceae, Cactaceae, Fabaceae, Menispermaceae, Moraceae, Myrtaceae, Rosaceae e Solanaceae. As plantas frutíferas foram maceradas em metanol por sete dias, posteriormente evaporado o solvente e realizado o cálculo de rendimento do extrato bruto metanólico (EMB). Os extratos foram inicialmente analisados por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) a fim de estabelecer o perfil fitoquímico das diferentes partes das plantas frutíferas. Nos testes farmacológicos *in vivo* foram avaliados o potencial antinociceptivo no modelo de dor induzida por ácido acético e por formalina, e o efeito gastroprotetor pelo modelo de indução de úlcera aguda por etanol/HCl e por indometacina. Para os testes *in vitro*, foram avaliadas a atividade antimicrobiana através do método de diluição em ágar para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e avaliação da atividade antiproliferativa em 4 linhagens de células neoplásicas humanas: U251 (glioma), MCF-7 (mama), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células). Com base nos resultados obtidos da análise fitoquímica preliminar, o EMB dos frutos inteiros de *Campomanesia reitziana,* das folhas de *Myrcianthes pungens* e das cascas de *Plinia edulis* mostraram melhor perfil fitoquímico, e foram selecionadas para o isolamento e identificação de compostos. A partir dos resultados obtidos na triagem farmacológica o presente estudo apresentou resultados expressivos para as diferentes plantas frutíferas selecionadas, com destaque para: *Oputia fícus-indica*, *M. pungens* e *P. edulis* na atividade antinociceptiva; *Eugenia brasiliensis, Marlierea tomentosa, M. pungens* e *P. edulis* para atividade antimicrobiana; com exceção do fruto inteiro de *M. pungens* no ensaio de úlcera gástrica aguda induzida por etanol, todas as demais plantas frutíferas silvestres apresentaram atividade gastroprotetora nos dois modelos utilizados. Abuta selloana e *E. brasiliensis* apresentaram resultados promissores

para a atividade antiproliferativa contra as células cancerígenas avaliadas. Já os demais frutos não demonstraram atividade antiproliferativasignificativa. A análise fitoquímica permitiu evidenciar o isolamento da chalcona 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimetil-2'-metoxi ou dimetil cardamonin, na *C. reitziana;* dos triperpenos α-amirina e β-amirina e dos flavonoides rutina, quercetina e quercitrina, nas folhas de *M. pungens e* dos terpenos ácido maslínico e ácido ursólico nas cascas de *P. edulis.* Os compostos isolados mostraram-se bastante promissores quanto à atividade analgésica, em especial o dimetil cardamonin e ácido maslínico que foram cerca de 16 e 19 vezes mais ativos, respectivamente, que os fármacos de referência, ácido acetilsalicílico e parcacetamol. Os resultados obtidos até o presente momento são promissores sob o ponto de vista químico e medicinal, e estimulam a continuidade destes estudos para a constante busca de espécies vegetais e compostos com potencial atividade farmacológica, visando a descoberta de novos e eficazes agentes terapêuticos.

Palavras-chave: Planta frutífera. Composição química. Atividade Biológica. Potencial Terapêutico.

PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF SELECTED WILD FRUIT PLANTS OF THE FLORA OF SANTA CATARINA

Luciane Angela Nottar Nesello

November/2015

Supervisor: Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho

Area of Concentration: Natural Products and Synthetic Bioactive Substances

Number of Pages: 147

Plant species have significant economic value worldwide, and represent the most accessible form of treatment for a significant portion of the population. However, studies are necessary to elucidate the chemical, pharmacological and toxicological properties of medicinal plants, in order to ensure their effectiveness and safety. The aim of this study was to evaluate the phytochemical profile and pharmacological potential of selected wild fruit plants of the Santa Catarina flora, through phytochemical analysis and in vitro and in vivo preclinical studies. Fourteen fruit plants were selected for chemical and pharmacological screening, belonging to families Araceae, Cactaceae, Fabaceae, Menispermaceae, Moraceae, Myrtaceae, Rosaceae, and Solanaceae. The fruits plants were macerated in methanol for seven days, then the solvent was evaporated and the yield of crude methanol extract (CME) was calculated. The extracts were first analyzed by thin layer chromatography (TLC) to establish the phytochemical profile of different parts of the fruit. In the pharmacological tests in vivo, the antinociceptive potential was evaluated in the acetic acid-induced pain model, and the gastroprotective effect by the model of induction of acute ulcer ethanol/HCl and indomethacin in mice. For the in vitro tests, the antimicrobial activity was evaluated using the agar dilution method to determine the minimum inhibitory concentration (MIC), and the antiproliferative activity was evaluated on four human tumor cells lines: U251 (glioma), MCF-7 (breast), 786-0 (kidney), and NCI-H460 (lung, non-small cell type). Based on the results of the preliminary phytochemical analyses, the CME of the whole fruit of *Campomanesia reitziana*, the leaves of *Myrcianthes pungens* and the bark of *Plinia edulis* showed better phytochemical profile, and were selected for the isolation and identification of compounds. Based the results obtained in the pharmacological screening, this study showed significant results for the different selected wild fruit plants, especially: *Oputia fícus-indica*, *M. pungens* and *P. edulis* in antinociceptive activity; *Eugenia brasiliensis*, *Marlierea tomentosa*, *M. pungens* and *P. edulis* for antimicrobial activity; all the wild fruits showed gastroprotective activity in the two models used, except for *E. brasiliensis* seeds. Abuta selloana and *E. brasiliensis*, which showed promising results for the antiproliferative activity against the cancer cell lines evaluated. The other fruits did not show significant antiproliferative activity. The phytochemical

analysis highlighted the isolation of the compound 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimethyl-2'-methoxy chalcone or dimethyl cardamonin in *C. reitziana*; the triterpenes α-amyrin and β-amyrin; the flavonoids rutin, quercetin and quercitrin in the leaves of *M. pungens*; and the terpenes maslinic and ursolic acid in the bark of *P. edulis*. The isolated compounds were very promising regarding the analgesic activity, particularly dimethyl cardamonin and maslinic acid, which were about 16 and 19 times more active, respectively, than the reference drugs aspirin and parcacetamol. The results to date are promising from a chemical and medical point of view, and encourage the continuation of these studies in the continual search for plants and compounds with potential pharmacological activity, in order to discover new and effective therapeutic agents.

Keywords: Fruit plants. Chemical composition. Biological activity. Therapeutic Potential.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 Fluxograma resumido da classificação geral das principais classes de fitoconstituintes..... 26

Figura 02 Classificação de terpenóides..... 27

Figura 03 Estrutura química dos carotenóides dietéticos mais comuns..... 28

Figura 04 Estrutura química dos principais tipos de flavonoides..... 30

Figura 05 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Abuta selloana*..... 32

Figura 06 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Campomanesia reitziana* 34

Figura 07 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Cyphomandra betacea* 35

Figura 08 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A e B) de *Eugenia brasiliensis*..... 36

Figura 09 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Eugenia mattosii*..... 37

Figura 10 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A e B) de *Inga vera*..... 39

Figura 11 Foto ilustrativa do fruto inteiro maduro (A), semi maduro (B), verde (C), do galho (D) e da folha (E) de *Marlierea tomentosa*..... 40

Figura 12 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Myrcianthes pungens*..... 42

Figura 13 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Monstera deliciosa*..... 43

Figura 14 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Morus nigra*..... 46

Figura 15 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Opuntia fícus-indica*..... 48

Figura 16 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Plínia edulis*..... 50

Figura 17 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Rubus niveus*..... 52

Figura 18 Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Solanum muricatum*..... 53

Figura 19 Foto ilustrativa do fruto inteiro e separado (A) de *Abuta selloana*, separados e em maceração (B) por sete dias, do processo de evaporação do solvente (C) e do EMB (D)..... 65

Figura 20 Fluxograma de operações realizadas para purificação do EMB do fruto de *Campomanesia reitziana*..... 74

Figura 21 Fluxograma da obtenção das frações das folhas de *Myrcianthes pungens*..... 76

Figura 22 Fluxograma de operações realizadas para purificação do EMB do precipitado das folhas de *Myrcianthes pungens.*..... 77

Figura 23 Fluxograma de operações realizadas para purificação da fração AE das folhas de *Myrcianthes pungens*..... 78

Figura 24 Fluxograma de operações realizadas para purificação do EMB das cascas frescas de *Plinia edulis*..... 79

Figura 25 Imagens dos estômagos de camundongos após indução de úlcera por etanol e tratamento com diferentes partes dos extratos metanólico das plantas frutíferas e cimetidina..... 89

Figura 26 Imagens de estômagos de camundongos após indução de úlcera com indometacina e tratamento com diferentes partes dos extratos metanólico das plantas frutíferas e cimetidina..... 92

Figura 27 Estrutura molecular da chalcona 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimetil-2'-metoxi ou dimetil cardamonin (composto 1) isolado dos frutos de *Campomanesia reitziana*..... 97

Figura 28 Espectro de RMN-H^1 ($CDCl_3$ 300MHz) ampliado de 8.5 a 1.0 ppm do dimetil cardamonin..... 98

Figura 29 Espectro de RMN-C^{13} ($CDCl_3$ 75MHz) ampliado de 10 a 170 ppm do dimetil cardamonin..... 99

Figura 30 Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) da subfração 3-5 dos frutos fresco de *Campomanesia reitziana* e do dimetil cardamonin (composto 1)..... 100

Figura 31 Efeito inibitório do extrato metanólico dos frutos de *Campomanesia reitziana* no modelo de dor induzida por ácido acético 0,6%..... 101

Figura 32 Efeito inibitório do dimetil cardamonin isolado dos frutos de *Campomanesia reitziana* no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%..... 102

Figura 33 Estrutura molecular dos triterpenos α-amirina (A) e β-amirina (B)..... 105

Figura 34 Estrutura molecular química do flavonoide quercetina..... 106

Figura 35 Estrutura molecular química do flavonoide quercitrina..... 106

Figura 36 Cromatograma por CLAE do EMB das folhas de *Myrcianthes pungens*..... 107

Figura 37 Efeito antinociceptivo do extrato metanólico das folhas de *Myrcianthes pungens* no modelo de dor induzida por ácido acético 0,6%..... 108

Figura 38 Estrutura molecular do ácido maslínico (A) e do ácido ursólico (B)..... 110

Figura 39 Espectro de massas do ácido maslínico (A) e destacando o íon molecular de massa igual a 472 Da (B)..... 110

Figura 40 Espectro de massas do ácido ursólico..... 111

Figura 41 Efeito antinociceptivo da fração de acetato de etila (AE) e diclorometano (DCM) da *Plinia edulis* no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%..... 112

Figura 42 Efeito antinociceptivo do ácido maslínico isolado de *Plinia edulis* avaliado no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%..... 113

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 Identificação das plantas frutíferas silvestres selecionadas..... 63

Tabela 02 Rendimento dos EMB expresso em percentual em relação à massa das plantas frutíferas em gramas utilizadas para preparação dos extratos..... 80

Tabela 03 Avaliação por CCD utilizando reveladores seletivos para as classes de compostos esteroides/terpenos, compostos fenólicos, cumarinas e alcalóides nos EMB das plantas frutíferas silvestres selecionadas..... 82

Tabela 04 Atividade antinociceptiva dos extratos metanólico das plantas frutíferas silvestres..... 85

Tabela 05 Atividade antiulcerogênica dos extratos metanólico das diferentes partes das plantas frutíferas silvestres no modelo de úlcera gástrica aguda induzida por etanol/HCl..... 87

Tabela 06 Atividade antiulcerogênica dos extratos metanólico das diferentes partes das plantas frutíferas silvestres no modelo de úlcera gástrica aguda induzida por indometacina..... 91

Tabela 07 Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos metanólico das plantas frutíferas silvestres frente às bactérias e fungo testados..... 93

Tabela 08 Valores de GI_{50} (µg/mL)[a] do controle (Doxorrubicina) e de alguns extrato**s** metanólico das plantas frutíferas silvestres..... 96

Tabela 09 Dados de RMN-H^1, RMN-C^{13} do dimetil cardamonin (composto 1) em comparação com dados da literatura*..... 99

Tabela 10 Efeito antinociceptivo avaliado no modelo de dor induzida pela formalina do extrato metanólico dos frutos da *Campomanesia reitiziana,* do fármaco paracetamol e da substância isolada dimetil cardamonin..... 103

Tabela 11 Efeito antinociceptivo avaliado no modelo de dor induzida pela formalina do extrato metanólico das folhas de *Myrcianthes pungens* e do fármaco paracetamol..... 109

Tabela 12 Efeito antinociceptivo avaliado no modelo de dor induzida pela formalina do extrato diclorometano de *Plinia edulis*, do ácido maslínico e do fármaco paracetamol..... 114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido acético
AAS	Ácido acetilsalicílico
AChE	Acetilcolinesterase
AINE	Anti-inflamatório não-esteroidal
CAT	Catalase
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CPQBA	Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas
COX	Ciclo-oxigenases
DMSO	Dimetisulfóxido ou sulfóxido de dimetilo
DPPH	2,2–Difenil–1–picril–hidrazila
EARP	Programa de computador de análise de imagens
EMB	Extrato metanólico bruto
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
GI_{50}	Growth Inhibition 50 (concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular)
GSH-Px	Enzima glutationa peroxidase
i.p.	Intraperitoneal
IBRAF	Instituto Brasileiro de Frutas
INCA	Instituto Nacional do Câncer

NIQFAR	Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas
NO	Óxido nítrico
NOs	Óxido nítrico sintase
PAR	Paracetamol
PGs	Prostaglandinas
PPGCF	Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
RMN-H^1	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN-C^{13}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RIBECANCER	Rede Iberoamericana de Investigação em Câncer
SOD	Enzima superóxido dismutase
UNICAMP	Universidade de Campinas
UNIVALI	Universidade do Vale do Itajaí
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**19**
2	**OBJETIVOS**	**21**
2.1	**Objetivo geral**	**21**
2.2	**Objetivos específicos**	**21**
3	**REVISÃO DE LITERATURA**	**22**
3.1	**Plantas com potencial terapêutico**	**22**
3.2	**Plantas frutíferas: composição química e relevância para saúde humana**	**24**
3.2.1	***Terpenóides***	**26**
3.2.2	***Compostos fenólicos***	**28**
3.3	**Plantas frutíferas silvestres estudadas**	**31**
3.3.1	***Abuta selloana* (Benth.) Eichler**	**31**
3.3.2	***Campomanesia reitziana* D. Legrand**	**32**
3.3.3	***Cyphomandra betacea***	**34**
3.3.4	***Eugenia brasiliensis* Lam**	**35**
3.3.5	***Eugenia mattosii* D. Legrand**	**36**
3.3.6	***Inga vera* Willd**	**37**
3.3.7	***Marlierea tomentosa* Camb**	**39**
3.3.8	***Myrcianthes pungens* (O. Berg) D. Legrand**	**40**
3.3.9	***Monstera deliciosa* Liebm**	**42**
3.3.10	***Morus nigra L***	**44**
3.3.11	***Opuntia fícus-indica***	**46**
3.3.12	***Plinia edulis* (Vell.) Sobral**	**48**
3.3.13	***Rubus niveus* Thunb**	**50**
3.3.14	***Solanum muricatum* Aiton**	**52**
3.4	**Aspectos gerais relacionados á gastrite e úlcera péptica**	**53**
3.5	**Aspectos gerais relacionados a dor**	**56**
3.6	**Aspectos gerais relacionados ao câncer**	**58**
3.7	**Aspectos gerais relacionados à atividade antimicrobiana**	**60**

4 MATERIAIS E MÉTODOS..... 62
4.1 Obtenção das plantas frutíferas..... 62
4.2 Análise fitoquímica..... 64
4.3 Identificação dos compostos..... 65
4.4 Testes farmacológicos..... 67
4.4.1 Atividade antinociceptiva..... 68
4.4.2 Atividade gastroprotetora..... 69
4.4.3 Atividade antimicrobiana..... 70
4.4.4 Atividade antiproliferativa..... 72
4.4.5 Análise estatística..... 73
4.5 Isolamento dos compostos das plantas frutíferas selecionadas..... 73
4.5.1 Campomanesia reitziana..... 74
4.5.2 Myrcianthes pungens..... 75
4.5.3 Plinia edulis..... 78
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 80
5.1 Análise fitoquímica..... 80
5.2 Avaliação farmacológica..... 84
5.2.1 Atividade antinoceptiva..... 84
5.2.2 Atividade gastroprotetora..... 86
5.2.3 Atividade antimicrobiana..... 93
5.2.4 Atividade antiproliferativa..... 95
5.3 Perfil fitoquímico e biológico das plantas frutíferas selecionadas.. 97
5.3.1 Campomanesia reitziana..... 97
5.3.2 Myrcianthes pungens..... 104
5.3.3 Plinia edulis..... 110
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 115
7 CONCLUSÕES..... 116
REFERÊNCIAS..... 118

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais é uma das mais antigas estratégias empregadas para o tratamento de diversas doenças, de tal maneira que até o início do século XIX a maioria dos medicamentos utilizados pelo homem era basicamente de origem natural (BURCI, 2011). O emprego de plantas com o propósito de recuperar ou manter a saúde é uma prática que se confunde com a própria história da humanidade (VARELA; AZEVEDO, 2013; ROCHA et al., 2015).

As espécies vegetais movimentam de maneira relevante a econômia em todo o mundo e representam o tratamento mais acessível para cerca de 80% da população, principalmente entre os países em desenvolvimento. Entretanto, ainda há pouco conhecimento sobre propriedades químicas, farmacológicas e toxicológicas a fim de assegurar a eficácia e segurança das plantas conhecidas como medicinais (SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010; CARNEIRO et al., 2014).

O Brasil é detentor de rica biodiversidade, possuindo de 15% a 20% do número total de espécies vegetais, distribuídas em biomas tais como: Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa e Pantanal. Na Região Sul do Brasil, o uso dos recursos vegetais nativos foi influenciado pelos imigrantes europeus, tendo papel importante na introdução e disseminação de cultivos comuns nos seus países de origem. Estão fortemente associados às comunidades locais, sobretudo em pequenas propriedades agrícolas, especialmente no que se refere ao consumo esporádico de frutos e o uso de plantas para fins medicinais (CORADIN; SIMINSKI; REIS, 2011; LEITE et al., 2015).

Levando-se em consideração a diversidade biológica dos biomas brasileiros, a matéria-prima vegetal é uma alternativa para a descoberta de novas moléculas gerando novos conhecimentos e inovação tecnológica, pois alguns compostos podem revelar-se como potenciais fármacos utilizados para o tratamento de diversas doenças (TEIXEIRA et al., 2012).

O reconhecimento global da nutrição e o aumento do consumo de alimentos de origem vegetal para a manutenção da saúde e prevenção de doenças crônicas despertou interesse pelos seus compostos fisiologicamente ativos. Capazes de promover a saúde além dos benefícios nutricionais esses componentes são referidos

como fitoquímicos, fitonutrientes, nutracêuticos ou ingredientes funcionais e incluem diferentes identidades químicas, atividades biológicas e mecanismos de ação (RAO, 2012; BAPTISTA et al., 2013).

De fato, estudos evidenciam que as plantas apresentam inúmeras possibilidades farmacológicas. Consequentemente, a busca por terapias menos agressivas e seguras em relação aos efeitos colaterais e adversos apresentados pelos medicamentos sintéticos, enfoca a atenção para os produtos naturais. Dessa forma, no intuito de racionalizar o consumo de medicamentos no país, há muitos anos vem se incentivando o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos na saúde pública (COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009; CANTARELLI, 2012).

Sabe-se que a natureza oferece uma fonte inesgotável de estruturas químicas a serem descobertas e como consequência, há uma grande possibilidade de desenvolvimento de alternativas terapêuticas para o tratamento de doenças que ainda não apresentam cura ou um tratamento efetivamente adequado, justificando o grande interesse farmacológico nas pesquisas que envolvem plantas medicinais (BURCI, 2011). As plantas frutíferas silvestrestêm despertado a atenção dealguns pesquisadores em relato dos componentes bioativos exploráveis que eles contêm (SHATHISH; GURUVAYOORAPPAN, 2014).

Portanto, será de grande relevância para a comunidade científica conhecer o potencial químico e farmacológico de 14 plantas frutíferas silvestres selecionadas da flora catarinense, pois algumas já são domesticadas e cultivadas, outras ainda se encontram na forma extrativista, no entanto, todos apresentam algum potencial de uso a ser pesquisado para a saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil fitoquímico e o potencial farmacológico das plantas frutíferas silvestres de 14 espécies selecionadas da flora catarinense por meio de análise fitoquímica e estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*.

2.2 Objetivos específicos

- Obter o extrato metanólico das diferentes partes das plantas frutíferas silvestres e analisar o perfil fitoquímico por métodos cromatográficos usuais;
- Realizar triagem do potencial antinociceptivo dos extratos das plantas frutíferas silvestres através do modelo de dor induzida pelo ácido acético (AA) em camundongos;
- Realizar triagem da atividade gastroprotetora dos extratos das plantas frutíferas silvestres através dos modelos de indução de úlcera aguda induzida por etanol/HCl e por anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) em camundongos;
- Realizar triagem do potencial antimicrobiano dos extratos das plantas frutíferas silvestres através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM);
- Realizar triagem do potencial antriproliferativo dos extratos das plantas frutíferas silvestres através de ensaios *in vitro*, utilizando cultura de células neoplásicas;
- Isolar e identificar os princípios ativos das plantas frutíferas com melhor perfil fitoquímico e atividade biológica: *Campomanesia reitziana*, *Myrcianthes pungens* e *Plinia edulis.*
- Analisar os resultados dos compostos isolados de *Campomanesia reitziana*, *Myrcianthes pungens* e *Plinia edulis* quanto a possível atividade antinociceptiva, em distintos modelos de dor em camundongos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Plantas com potencial terapêutico

Nos últimos anos tem-se verificado um grande avanço cientifico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de plantas medicinais que visam obter novos compostos com propriedades terapêuticas, especialmente em processos dolorosos (ZAREBA, 2009), inflamatórios (SULTANA; SAIFY, 2012), ulcerativas/gastricas (KLEIN-JÚNIOR et al., 2012) e neoplásicas (KHAZIR et al., 2014).

O estudo de produtos naturais, tendo como base os conhecimentos ancestrais da medicina tradicional, constitui uma importante ferramenta tanto na procura de novos fármacos como na validação científica das práticas populares, para que se possa conhecer o real potencial terapêutico dos produtos naturais e suas funções (TEIXEIRA et al., 2012; ROCHA et al., 2015).

Outro aspecto a ser ressaltado é a quantidade de plantas existentes no planeta. O Brasil detém a maior diversidade genética vegetal do mundo, contando com aproximadamente 55 mil espécies catalogadas e ampla tradição do uso das plantas medicinais pelo conhecimento popular. Ainda que a riqueza da flora brasileira seja vasta, nos últimos vinte anos as pesquisas sobre plantas medicinais tem crescido apenas 8% anualmente (CARNEIRO et al., 2014).

Acredita-se que cerca de 80% da população mundial utilize as espécies vegetais como primeiro recurso terapêutico devido aos excelentes resultados farmacológicos e, em alguns casos, menores efeitos adversos. Outro fator que contribui para o uso é o custo, muitas vezes inferior ao dos medicamentos sintéticos (ALBUQUERQUE, 2014). A utilização desses recursos vegetais na medicina tradicional configura uma relação de saldos consideráveis à saúde pública (ALVES; ROSA; SANTANA, 2007; VARELA; AZEVEDO, 2013).

As plantas medicinais desempenham um importante papel na medicina moderna. Primeiramente, porque podem fornecer fármacos extremamente importantes, os quais dificilmente seriam obtidos via síntese química. Em segundo lugar, as espécies vegetais fornecem compostos que podem ser modificados, tornando-os mais eficazes e/ou com menos efeitos adversos. Em terceiro lugar, os produtos naturais podem ser utilizados como protótipos para obtenção de fármacos

com atividades terapêuticas semelhantes a dos compostos originais (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006; LAURA, 2009).

Diversos estudos ao longo dos anos permitiram fazer uma associação entre diferentes espécies medicinais e suas respectivas atividades biológicas a partir da etnofarmacologia e investigação experimental. Tais estudos, apoiados principalmente nos conhecimentos de botânica, química, bioquímica e farmacologia, contribuíram amplamente para a descoberta de substâncias bioativas em produtos naturais (OLIVEIRA et al., 2011a; CARNEIRO et al., 2014).

Entre as plantas medicinais existentes e citadas no tratamento auxiliar em diversas doenças, destacam-se aquelas com potencial antioxidante. É bem estabelecido que antioxidantes são indispensáveis para a defesa apropriada contra o estresse oxidativo e, portanto, tem relevante papel na manutenção da saúde através de seus efeitos na homeostase do organismo (ROCHA et al., 2007; ALBUQUERQUE, 2014).

O estresse oxidativo é caracterizado pelo aumento significativo da concentração intracelular de espécies reativas de oxigênio (EROs) ou de nitrogênio (ERNs), acompanhado simultaneamente pela diminuição das defesas antioxidantes (ARTEEL; SIES, 2001). As EROS e ERNs provocam severas mudanças em nível celular, devido a sua reatividade, atacando os constituintes celulares, como proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, levando a formação de compostos tóxicos (KAHRAMAN et al., 2003).

Muitas doenças e processos degenerativos podem ser associados com a superprodução de EROs e ERNs, incluindo processos inflamatórios, isquemia cerebral, mutagenicidade, neoplasias, diabetes *mellitus,* e gastrotoxicidade (ARTEEL; SIES, 2001; MADALOSSO, 2011).

A Política Nacional de Medicamentos (Portaria nº 3916/98), do Governo Federal especifica que o apoio para pesquisas que apontem para o potencial uso terapêutico da flora e fauna nacional, com ênfase na certificação de suas propriedades médicas, deve ser continuado e expandido (ALVES; ROSA; SANTANA, 2007).

O uso comercial de componentes da biodiversidade requer e envolve atividades diversificadas, a exemplo da bioprospecção, da pesquisa, da produção, da transformação e da comercialização, e podem resultar em uma vasta gama de

produtos, com destaque para os cosméticos, os fármacos fitoterápicos e os alimentícios (CORADIN; SIMINSKI; REIS, 2011).

3.2 Plantas frutíferas: composição química e relevância para saúde humana

O Brasil é um dos três maiores produtores de frutos do mundo, e a produção atualmente está voltada para frutas tropicais, subtropicais e temperadas, devido a sua ampla extensão territorial, posição geográfica e condições de solo e de clima (IBRAF, 2010). Embora a maior variedade da flora se encontre na região Amazônica, o Sul do Brasil (bioma pampa) se destaca por sua riqueza florística, com um número estimado de pelo menos 5.000 espécies de plantas nativas. Porém, permanecem pouco conhecidas as questões da importância ecológica e econômica de algumas espécies frutíferas para a alimentação (BRACK; KINUPP; SOBRAL, 2007).

Todas as espécies frutíferas cultivadas já foram silvestres, nativas de alguma região e de valor econômico insignificante. Aos poucos foram domesticadas e introduzidas nos sistemas produtivos, proporcionando opções rentáveis aos produtores e possibilitando a sua expansão em outras regiões que não as de sua origem (RASEIRA, 2010).

Em uma alimentação equilibrada, as frutas e hortaliças, contribuem com 15% da recomendação total de carboidratos e menos que 10% do total de calorias. Suprem 90% da quantidade de vitamina C, 50% de vitamina A, 35% de vitamina B_6 e de 10 a 20% de outras vitaminas e minerais (LORENZI et al., 2009).

Os frutos desempenham um importante papel na alimentação humana, contribuindo para o fornecimento de energia, minerais, vitaminas, fibras e água.Constituem-se em fontes mantedoras da saúde, sendo que as características físicas, físico-químicas e minerais variam (SANTOS et al., 2010). Além dos, macro e micronutrientes essenciais, os frutos contêm diversos outros compostos, os metabólitos secundários, produzidos pelas plantas como defesas naturais, um bom exemplo, são os polifenóis, ácidos fenólicos, antocianinas e carotenóides que atuam como antioxidantes (HARBORNE; WILLIAMS, 2000).

Estudos revelam que os teores de minerais e metabólitos secundários são significativamente maiores em espécies silvestres do que em plantas domesticadas (ODHAV et al., 2007). Além disso, pesquisas avaliando as cascas e as sementes de certos frutos silvestres revelaram teores relevantes de compostos bioativos cuja

atividade antioxidante é mais elevada do que na polpa (GUO et al., 2003; AJILA et al., 2007; MELO; ANDRADE, 2010).

Os compostos bioativos, devido as suas importantes propriedades, efeitos biológicos e seus atributos sensoriais (KING; YOUNG, 1999), ocupam uma área de investigação emergente dada a enorme variedade de alimentos que os contêm (HANNUM, 2004).

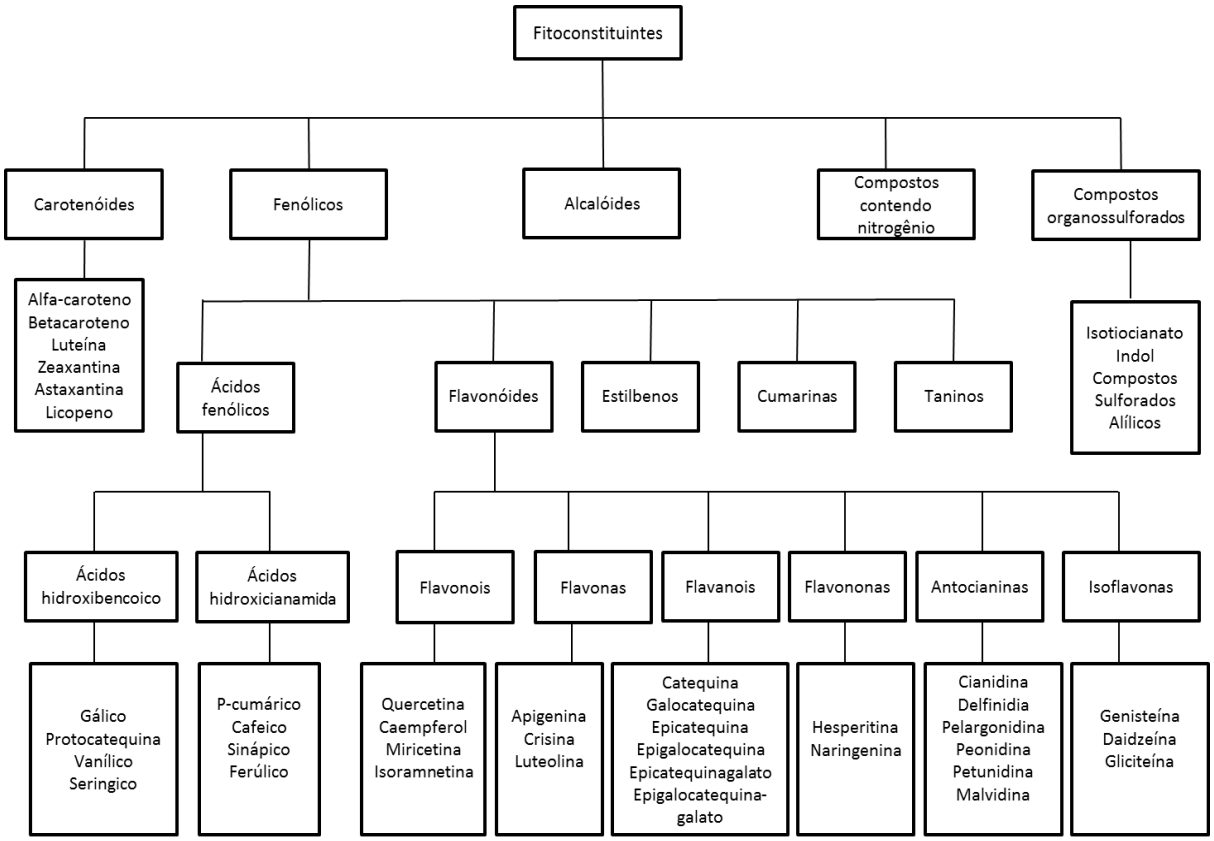
As substâncias naturais bioativas se agrupam em quatro classes principais: os terpenos (hormônios, pigmentos ou óleos essenciais), as substâncias fenólicas (flavonoides, ligninas e taninos), as substâncias glicosídicas (saponinas, glicosídeos cardiotônicos, glicosídeos cianogênicos e glicosinolatos) e os alcaloides (ALMEIDA, 2011).

Os fitoconstituintes antioxidantes, entre os quais se incluem ácido ascórbico, tocoferóis, carotenóides e compostos fenólicos, variam amplamente em seus conteúdos e perfis entre os diversos frutos.Como resultado, a capacidade antioxidante de um fruto difere consideravelmente de outro (LEONG; SHUI, 2002).

Os fatores que influenciam em termos quantitativos e qualitativos podem ser intrínsecos (cultivo, variedade, estádio de maturação) e extrínsecos (condições climáticas e edáficas) (MELO et al., 2008). Geralmente estes compostos estão relacionados com o sistema de defesa das plantas contra as agressões de insetos ou patógenos, ou a radiação ultravioleta (MANACH et al., 2004).

A Figura 01 apresenta resumidamente a classificação dos principais fitoconstituintes, pois como existem em grande número, podem ser subdivididos em grupos com vários compostos distintos.

Figura 01. Fluxograma resumido da classificação geral das principais classes de fitoconstituintes.



Fonte: Liu (2004)

A ingestão média de fitoconstituintes é de aproximadamente 1g a 1,5g/dia em uma dieta que inclua vegetais, frutas, especialmente as cítricas, chá e vinho tinto. Entre os mais importantes do reino vegetal pode-se citar 4 grandes famílias químicas: as substâncias nitrogenadas, as sulfuradas, as terpênicas e as fenólicas, as quais são mais estudadas (TOMÁS-BARBERÁN, 2003; MUSCHIETTI; MARTINO, 2014).As substâncias terpênicas e fenólicas são os fitoconstituintes bioativos mais presentes nas frutas, e os açúcares são os mais abundantes (CASTRO, 2015).

3.2.1 Terpenóides

O maior grupo de metabólitos secundários presente no reino vegetal é o dos terpenóides, dos quais já foram isolados aproximadamente cerca de 30.000 terpenos, classificados de acordo com o número de unidades de isopreno, apresentando funções variadas nos vegetais (Figura 02). São classificados em:

hemiterpenóides (C5); monoterpenóides (C10); sesquiterpenóides (C15); diterpenóides (C20); triterpenóides (C30) e tetraterpenóides (C40) (BREITMAIER, 2006 apud NIERO; MALHEIROS, 2012).

Figura 02. Classificação de terpenóides

Condensação de unidades de isopreno na formação de terpenóides

Nº de Unid.	Número de átomos de carbono	Nome ou classe
1	5	isopreno
2	10	monoterpenóides
3	15	sesquiterpenóides
4	20	diterpenóides
5	25	sesterpenos
6	30	triterpenóides
8	40	tetraterpenóides
n	n	polisoprenóides

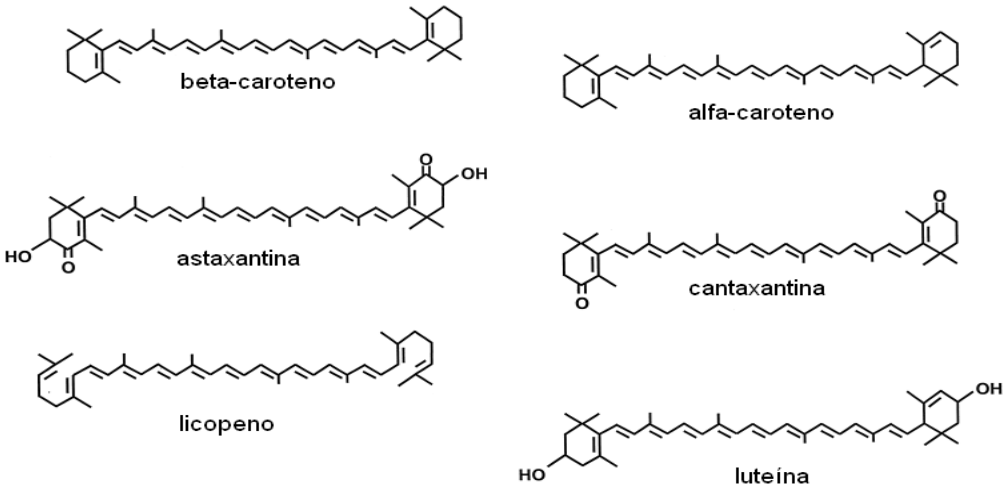
Fonte: http://www.geocities.ws/bueno_reis/essenciais.html

Os terpenóides de origem vegetal se distribuem amplamente na natureza e são encontrados em abundância nas plantas superiores. Desempenham funções importantes como aleloquímicos, hormônios vegetais, agentes de atração polínica e de defesa contra herbívoros, repelentes de insetos, feromônios, além de funcionarem como moléculas de sinalização (VERPOORTE; MEMELINK, 2002).

Os carotenóides são os terpenóides mais abundantes nos frutos, e já foram identificados na natureza mais de 600 (LIU, 2004; MARTINÉZ-NAVARRETE; VIDAL; LAHUERTA, 2008). São pigmentos amplamente distribuídos e responsáveis pela coloração amarela, alaranjada e vermelha dos tecidos vegetais. Possuem como estrutura química básica um esqueleto tetraterpênico (40 átomos de carbono em 8 cadeias de isopreno) (PEREIRA, 2011).

Os carotenos são compostos lipossolúveis e os principais representantes são o β-caroteno e o licopeno (MARTINÉZ-NAVARRETE; VIDAL; LAHUERTA, 2008). O β-caroteno é o carotenóide que possui maior atividade de provitamina A, e o licopeno é um dos mais potentes desativadores de oxigênio singlete entre os carotenóides naturais (PEREIRA, 2011). Alguns carotenoides importantes encontram-se na Figura 03.

Figura 03. Estrutura química dos carotenóides dietéticos mais comuns.



Fonte: Liu (2004)

O mecanismo pelo qual os carotenóides protegem os sistemas biológicos dos radicais livres depende da transferência de energia do oxigênio excitado para a molécula do carotenóide. Carotenóidesem concentraçõessuficientepodem prevenira oxidação lipídicae estresse oxidativo induzido pelos radicais livres (LIU, 2004; SOUSA et al., 2007).

Estudos apontam que a função antioxidante dos carotenóides desempenha um papel importante na proteção dos sistemas celulares contra os danos oxidativos, sendo associados a redução do risco de doenças crônicas e neurodegenerativas, como: câncer, catarata, aterioscl erose, Alzheimer e o processo de envelhecimento (MORRIS et al., 2002; MARTINÉZ-NAVARRETE; VIDAL; LAHUERTA, 2008).

3.2.2 Compostos fenólicos

No metabolismo secundário das plantas são gerados os compostos fenólicos, que encontram-se largamente distribuídos e constituem um grupo muito diversificado de fitoconstituintes derivados da fenilalanina e tirosina. Englobam moléculas simples até moléculas com alto grau de polimerização. Estão presentes nos vegetais na forma livre ou ligados a açúcares (glicosídeos) e proteínas (NACZK; SHAHIDI, 2004; ROCKENBACH, 2008). Foram considerados por alguns anos como componentes antinutricionais, porque alguns deles, como por exemplo, os taninos, eram apresentados como tendo efeitos adversos ao metabolismo humano. No entanto, o

reconhecimento das propriedades antioxidantes destes compostos tem evidenciado efeitos benéficos para a saúde humana (KAUR; KAPOOR, 2001; ROCKENBACH, 2008).

Existem cerca de 8.000 diferentes compostos fenólicos (BALASUNDRAM; SUDRAM; SAMMAN, 2006). Quimicamente são divididos como substâncias que possuem anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo seus grupos funcionais. Possuem estrutura variável e com isso, são multifuncionais (DREOSTI, 2000; LEE et al., 2005), sendo que os principais podem ser classificados em dois grupos: os flavonoides (polifenóis) e os não flavonoides (fenóis simples ou ácidos fenólicos) (ANGELO; JORGE, 2007). A atividade antioxidante dos compostos fenólicos depende da sua estrutura, particularmente do número e posição dos grupos hidroxila e da natureza das substituições nos anéis aromáticos (ROCKENBACH, 2008).

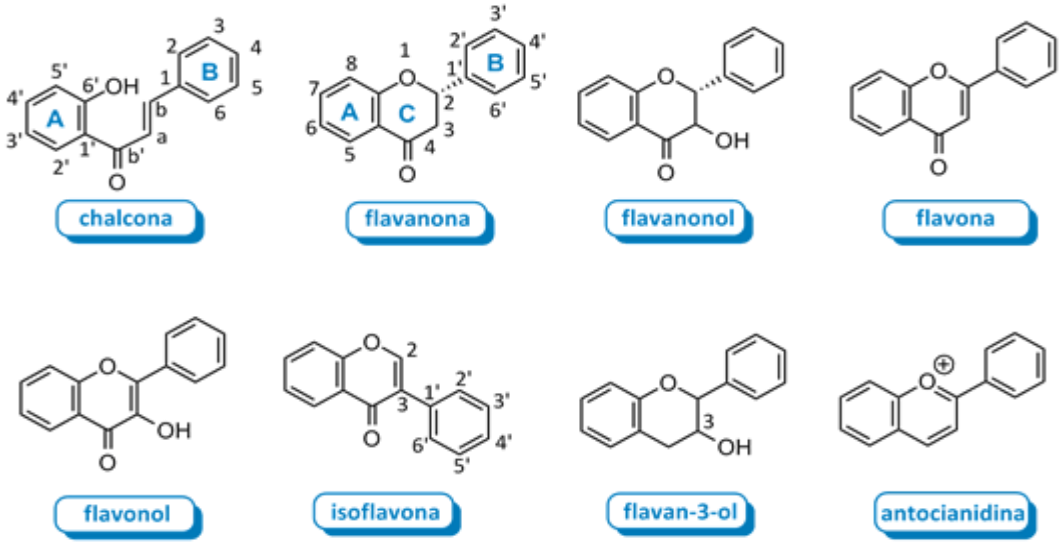
De maneira geral, a ação benéfica dos compostos fenólicos na saúde humana vem sendo relacionada com a sua atividade anti-inflamatória, antiplaquetária, mas também ação antioxidante. Uma vez que protegem moléculas como o DNA, podem vir a inibir alguns processos carcinogênicos (PEREIRA, 2011). Estudos realizados demonstram sua capacidade antioxidante, resultando assim como preventores de diversas enfermidades cardiovasculares, cancerígenas e neurológicas (HARBORNE; WILLIAMS, 2000; SÁNCHEZ-MORENO, 2002).

Os compostos fenólicos são incluídos na categoria de neutralizadores de radicais livres, sendo muito eficientes na prevenção da autoxidação. Em alimentos, são responsáveis pela cor, adstringência, aroma e estabilidade oxidativa (ANGELO; JORGE, 2007; ROCKENBACH, 2008). Dentre as classes de compostos fenólicos presentes em plantas e reconhecidos como componentes da dieta estão principalmente os flavonoides e os ácidos fenólicos (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006; ROCKENBACH, 2008).

Os flavonóides constituem o maior grupo de compostos fenólicos de plantas. São polifenois que ocorrem naturalmente em alimentos de origem vegetal e são comuns em dietas do mundo inteiro. Ocorrem quase que exclusivamente em plantas superiores, onde são responsáveis pela coloração das flores e dos frutos. Existem também relatos de sua presença em algumas algas e fungos (ZUANAZZI; MONTANHA, 2003; ROCKENBACH, 2008).

Os flavonoides englobam uma classe muito importante de pigmentos naturais e têm a estrutura química C6-C3-C6, sendo que as duas partes da molécula com seis carbonos são anéis aromáticos interligados via carbono heterocíclico do pirano (Figura 04). Conforme o estado de oxidação da cadeia heterociclica do pirano, têm-se diferentes classes de flavonoides (BOBBIO; BOBBIO, 1995).

Figura 04. Estrutura química dos principais tipos de flavonoides



Fonte: Coutinho; Muzitano, Costa (2009)

Na dieta se consome principalmente flavonoides glicosilados que são classificados em antocianinas, flavanóis (catequinas, epicatequina e epigalocatequina), flavonas, flavanonas, e flavonóis (caempferol, quercetina e miricetina). Os flavonoides são amplamente distribuídos pelo reino vegetal e reconhecidos por suas diversificadas ações biológicas, dentre elas a capacidade de agir sobre a inflamação e sobre o sistema imunológico - o que lhes confere um enorme potencial farmacológico (COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009). Tem se evidenciado ainda, atividade antialérgica, anti-viral, vasodilatadora (MERKEN; BEECHER, 2000; PIETTA, 2000), antioxidante (GARCíA-LAFUENTE et al., 2009), anticâncer (CHEN et al., 2011) além de melhorar a função visual (PATEL et al., 2015).

A ingestão diária de flavonoides pode variar entre 50-800 mg/dia, dependendo do consumo de vegetais, frutas e bebidas específicas, como vinho tinto e chás (PIETTA, 2000; MUSCHIETTI; MARTINO, 2014). Os índices de flavonoides na dieta

é consideravelmente alto em comparação comos de vitamina C (70 mg/dia), vitamina E (7-10 mg/dia), e carotenóides (β-caroteno, 2-3 mg/dia) (PIETTA, 2000).

3.3 Plantas frutíferas silvestres estudadas

Conforme Tabela 01, apresentada na página 61, o presente estudo avaliou 14 espécies silvestres de plantas frutíferas comestíveis das seguintes famílias: Araceae, Cactaceae, Faboideae (Subfamília Mimosoideae), Menispermaceae, Moraceae, Myrtaceae, Rosaceae, Solanaceae.

3.3.1 Abuta selloana (Benth.) Eichler

A *Abuta selloana* pertence a família Menispermaceae, que compreende 67 gêneros distribuídos nas zonas temperadas de ambos os hemisférios (JOLY, 2005; URAMOTO; MARTINS; ZUCCHI, 2008).O gênero Abuta é amplamente distribuído na América do Sul, e compreende um amplo grupo de lenhosas ou subarbustos. A identificação adequada da família de menispermas pode ser difícil, pois as flores são pequenas e delicadas e podem se romper com o corte. Dessa forma, flores e frutos são muitas vezes indisponíveis (CAVA et al., 1975; JOLY, 2005).

No Brasil a *A. selloana* é conhecida popularmente por pitomba-de-cipó, baga-de-caboclo ou simplesmente abuta. Cresce no Amazonas, mas há relatos do Paraná ao Ceará. O fruto (Figura 05) é composto por 3 a 6 drupas elipsóides ou ovóides, contendo polpa de cor verde amarelada na maturação, comestível, agradável ao paladar, com apenas uma semente, sendo esta aderiada ao endocarpo de maneira que dificulta sua separação (BARNEBY, 1996; MOREIRA, 2011).

Popularmente a raiz grossa amarga do gênero *Abuta* era usada como diurética, antidispéptica, útil nas hepatites, doenças da bexiga, catarro, cólicas flatulentas e mordidas de cobras (MOREIRA, 2011). A *A. grandifolia*, encontrada na Amazônia e Putumayo na Colômbia, era utilizada pelos nativos Sionas em forma de infusão de folhas para tratar febres da malária (BARRIGA, 1992). O uso popular foi confirmado por Garavito et al. (2006), estudando a atividade antimalárica de 10 extratos vegetais,empregadas tradicionalmente na Colômbia. Os autores observaram que oito extratos apresentaram boa atividade, entre eles a folha da *A. grandifolia*.

Estudo fitoquímico avaliando a casca e caule de *A. grandifolia*, evidenciou quatro alcalóides bisbenzylisoquinolina, obtidos por cromatografia em camada delgada (CCD) e confirmados através de espectroscopia. Os autores relatam que é uma das mais importantes classes de alcalóides naturais, devido as suas diferentes atividades farmacológicas. Os compostos isolados, dentre eles alcalóides, foram testados para atividade inibitória de acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), sendo ativos em inibir tais enzimas (COMETA et al., 2012).

Cava et al. (1975), reportaram o isolamento de três classes de alcaloides da *A. refescens* e *A. imene*. Swaffar et al. (2012) isolaram três novos alcaloides da *A. refuscens* que não tinham sido previamente encontrados nesta espécie. Estes alcaloides, juntamente com outros previamente isolados a partir das espécies da *Abuta,* foram avaliados quanto a atividade citotóxica contra várias linhas de células neoplásicas humanas. Os alcalóides tropoloisoquinolina (grandirubrina, imerubrina, isoimerubrina) exibiram a maior citotoxicidade contra as linhas de células, especialmente carcinoma renal e adenocarcinoma do cólon.

Figura 05. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Abuta selloana.*

Fonte: Foto Autor

3.3.2 Campomanesia reitziana D. Legrand

A *Campomanesia reitziana* pertence à familia Myrtaceae que abrange cerca de 100 gêneros com aproximadamente 3.000 espécies, sendo mais evidentes nas Américas e na Austrália, embora ocorram em todo o mundo (JOLY, 2005). O gênero *Campomanesia* é amplamente distribuído pelo Brasil, onde possui 36 espécies conhecidas, sendo 31 delas pertencente a flora brasileira (SOBRAL et al., 2014).

C. reitziana, é conhecida popularmente por guabiroba-de-reitz, guabiroba-da-grada, gabiroba-de-folha-crespa ou simplesmente gabiroba (ROSÁRIO NETO, 2012; SOBRAL et al., 2014). É uma espécie nativa e endêmica do Brasil, com distribuição

em São Paulo, Paraná e Santa Catarina e ocorrência na Mata Atlântica (FORZZA et al., 2010; SOBRAL et al., 2014). Em Santa Catarina esta espécie é encontrada nos municípios de Bom Retiro, Brusque, Florianópolis, Itajaí, Lauro Muller, Luis Alves, Mafra, Paulo Lopes, e Rio do Sul (LEGRAND; KLEIN, 1977).

Floresce durante os meses de julho, agosto e setembro, havendo uma segunda floração em março e abril. Apresenta frutos (Figura 06) maduros a partir de agosto (LEGRAND; KLEIN; 1977; CORREA, 1984). Os frutos das espécies *Campomanesia* são amplamente utilizados para produção de licores, sucos e doces (LORENZI et al., 2009). As folhas são tradicionalmente utilizadas na medicina popular para problemas estomacais e diarreia (CORREA, 1984), bem como, para o controle da glicemia, colesterol e como coadjuvante no tratamento da obesidade (DICKEL et al., 2007).

Klafke et al. (2010) demonstraram que as folhas de *C. xanthocarpa* reduziu a porcentagem dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol no sangue de pacientes hipercolesterolêmicos. Vinagre e colaboradores (2010) utilizaram o decocto das folhas da mesma espécie, para avaliar parâmetros fisiológicos, bioquímicos e histológicos de ratos normais e diabéticos induzidos por estreptozotocina. Os resultados sugerem que o decocto das folhas possa ser útil para o manejo do diabete *mellitus*.

Além disso, a administração oral do extrato de *C. xanthocarpa* em 400 mg/kg atenuaram lesões da mucosa gástrica induzida por etanol em ratos (MARKMAN; BACCHI; KATO, 2004). A atividade antimicrobiana de extratos hexânicos e frações de frutos de *C. pubsenses* e *C. admantium* também têm sido relatados na literatura (CARDOSO et al., 2010).

Coutinho (2008) estudou as folhas de *C. adamantium,* que mostraram-se ricas em flavanonas e chalconas. Os estudos sobre as espécies *Campomanesia* têm geralmente os flavonoides identificados (PAVAN et al., 2009; COUTINHO et al., 2010).

Figura 06. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Campomanesia reitziana.*

Fonte: Foto Autor

3.3.3 Cyphomandra betacea

Cyphomandra betacea pertence à família Solanaceae, que compreende 85 gêneros distribuídos em todo o mundo, sendo especialmente abundantes nas Américas (JOLY, 2005). É um arbusto que pode ser encontrado em regiões de clima subtropical, sendo nativa da América do Sul, na Cordilheira dos Andes, mais especificamente no Peru, Equador e Colômbia. Onde comumente é denominado tamarillo, tomate-arbóreo ou tomate de árbol (VASCO et al., 2009). No Brasil, o fruto é mais comumente encontrado no estado de Minas Gerais e chamado de "tomate mineiro" (RODRIGUEZ-AMAYA; BOBBIO; BOBBIO 1983).

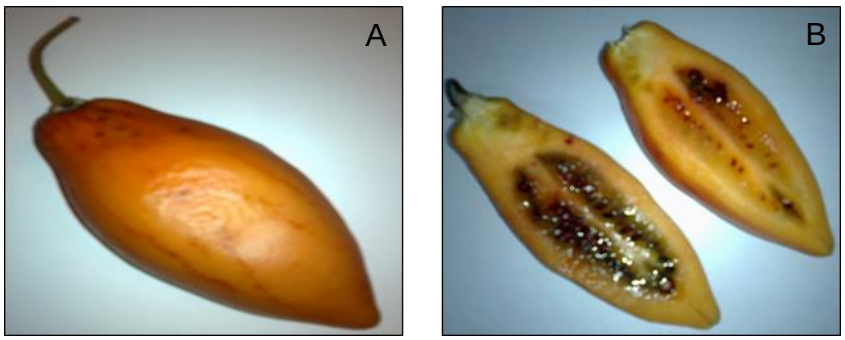
Os frutos tem forma oval(Figura 07), com casca marrom-avermelhada, e polpa laranja. A polpa comestível, carnuda, suculenta e saborosa, tem um sabor que lembra o do tomate e aroma que foi descrito como “goiaba”, e a semente tem um aroma que se assemelha ao de maracujá (BOHS, 1989). Pode ser consumida de várias maneiras, como cru, em sobremesa ou na salada (PROHENS; NUEZ, 2005).

Devido à demanda dos consumidores e do seu potencial de exportação, o cultivo deste fruto no Equador aumentou desde a década de 1980 (RODRIGUEZ-AMAYA; BOBBIO; BOBBIO 1983). Em países como a Colômbia e Nova Zelândia, é importante no comércio e exportação. Na Argentina, Brasil e Venezuela também é conhecido e está começando a ser considerada uma cultura de interesse por suas características alimentares (ORDÓÑEZ et al., 2010).

O fruto é uma importante fonte de Vitaminas A, B, e C, sendo que o teor da Vitamina A está atribuída principalmente à atividade dos carotenoides (RODRIGUEZ-AMAYA; BOBBIO; BOBBIO, 1983; MERTZ et al., 2010). A polpa do

tomate de árbol contem, ainda, minerais (cálcio, fósforo e potássio), hidratos de carbono (frutose, fibra dietética), ácido gama-aminobutírico (GABA), e compostos com capacidade antioxidante: licopeno, polifenóis e antocianinas (MORENO-ALVAREZ et al., 2003; OSORIO et al., 2012).

Figura 07. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Cyphomandra betacea.*



Fonte: Foto Autor

3.3.4 Eugenia brasiliensis Lam.

Eugenia brasiliensis pertence à família Myrtaceae, que se destaca como uma das famílias mais importantes devido a sua ampla distribuição, sendo o gênero *Eugenia* um dos maiores com mais de 500 espécies, onde aproximadamente 400 estão localizadas no Brasil (JOLY, 2005; PIETROVSKI et al., 2010).

Muitas espécies populares e conhecidas desta família são nativas da Mata Atlântica, outras espécies, porém, são menos populares e continuam inexploradas, como por exemplo, a *E. brasiliensis* (SILVA et al., 2014), conhecida por seus nomes populares como: grumixama, grumixaba, grubichameira e ibaporoiti (REYNERTSON et al., 2008).

E. brasiliensis é uma planta comum do Sul do Brasil (REYNERTSON et al., 2008), apresenta frutos (Figura 08) redondos de aproximadamente 3,0 cm de diâmetro, sua casca é lisa e brilhante e sua coloração varia de amarelo para a roxo escuro de acordo com seu estágio de maturação. Seus frutos comestíveis possuem um sabor doce-acidulado e sua floração ocorre no verão, de novembro a fevereiro (MAGINA et al., 2012).

Muitas espécies de Myrtaceae tem grande relevância em virtude de sua utilização como plantas medicinais (OLIVEIRA; DIAS; CAMARA, 2005; PIETROVSKI et al., 2010) sendo também cultivadas devido aos seus frutos comestíveis

(REYNERTSON et al., 2008). O gênero *Eugenia* é conhecido por ser rico em compostos fenólicos, tais como: catequina e flavonoides (TIMBOLA et al., 2002; PIETROVSKI et al., 2010), além de outros compostos como antocianinas e carotenoides, responsáveis por sua pigmentação (SILVA et al., 2014). Devido ao alto teor de compostos fenólicos, esta espécie apresenta várias ações biológicas relacionadas a estes copostos, agindo como antioxidantes, anti-inflamatórios, antimutagênicos e quimioprotetores (PIETTA, 2000; REYNERTSON et al., 2008).

Na medicina popular osfrutos e cascas de *E. brasiliensis*, são utilizados em preparações para o tratamento de reumatismo e a infusão das folhas é aplicada como diurético (REVILLA, 2002; REYNERTSON et al., 2008; PIETROVSKI et al., 2010).

Figura 08. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A e B) de *Eugenia brasiliensis.*

Fonte: Foto Autor

3.3.5 Eugenia mattosii D. Legrand

O fruto (Figura 09) da *Eugenia mattosii* é conhecido como camboim, pertence a família Myrtaceae, que compreende espécies de árvores e arbustos, distribuídas principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do mundo (WILSON, 2011). A família Myrtaceae além de possuir grande importância para os ecossistemas florestais é importante economicamente, por apresentar espécies que são utilizadas na indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética (CRUZ, 2012).

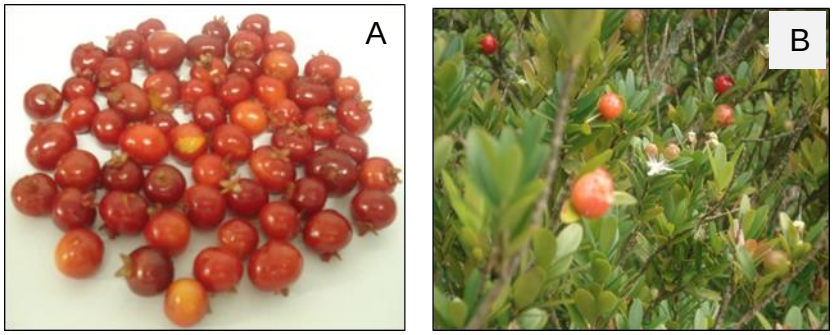
Na região Sul do Brasil, a família Myrtaceae se destaca pelo número de espécies e suas potencialidades alimentares. Um levantamento realizado por Carmo e Assis (2012) aponta que o estado do Paraná possui aproximadamente 20 gêneros. Coradin, Siminski e Reis (2011) observaram no Rio Grande do Sul 17 espécies, e dentre elas, encontram-se: *E. brasiliensis*, *E. involucrata*, *E. pyriformis* e *E. uniflora*.

Sobre o gênero *Eugenia* há importante investigação sobre suas substâncias bioativas (NASCIMENTO et al., 2011). Um estudo confirma que outra espécie, *E. involucrata* (cerejinha do mato) *in natura*, é considerada uma boa fonte de compostos bioativos antioxidantes (ARAUJO et al., 2012). É reportado na literatura também, o potencial antioxidante dos frutos de *E. dysenterica* (ROESLER et al., 2007; GENOVESE et al., 2008).

Donato e Morretes (2013), constataram propriedades farmacológicas, em outra espécie desta família a *Plinia edulis* utilizada como agente terapêutico na melhora de desordens estomacais, igualmente efeito perceberam Martins et al. (2013) na espécie *E. uniflora*.

Prado (2013) reporta que o extrato aquoso liofilizado das folhas de *E. dysenterica*, protegeu a mucosa gástrica de lesões induzidas por HCl/etanol, evidenciando um potencial gastroprotetor para essa espécie, onde os taninos condensados, presentes no referido extrato foram considerados responsáveis pelo efeito observado através do mecanismo de ação de inibição da produção de HCl, atividade sequestradora de radicais livres (propriedade antioxidante) e pela estabilização da barreira de muco.

Figura 09. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Eugenia mattosii.*



Fonte: Foto Autor

3.3.6 Inga vera Willd

As espécies do gênero *Inga* destacam-se por sua importância na recuperação de áreas degradadas e recomposição de florestas ciliares (PRITCHARD et al., 1995; CORREA; CONSERVA; MAIA, 1995; BILIA et al., 2003). Geralmente a floração ocorre nos meses de agosto a novembro, com maturação dos frutos (Figura 10) de

dezembro a março (FIGLIOLIA; KAGEYAMA, 1994; BONJOVANI, 2011). Seu fruto é um legume tomentoso, comprido, reto ou curvo, de cor rubro-bronzeada, com margens espessadas de 10 a 20cm de comprimento e 2,5 a 3cm de largura. As sementes aparecem em número de 2 a 13 por fruto e muitas vezes bastante adocicada (BILIA et al., 1998; BONJOVANI, 2011).

Inga vera pertence à família das Fabaceae e sub-família Mimosoideae, com cerca de 40 gêneros e aproximadamente 400 espécies, distribuídas na América tropical e subtropical (BONJOVANI, 2011). Popularmente conhecido por ingá, ingá-do-brejo, ingá-banana, ingá-de-quatro-quinas, ingazeiro (BILIA et al., 1998; JOLY, 2005).

No Brasil, *I. vera* ocorre desde o Rio Grande do Sul até Minas Gerais, principalmente na floresta pluvial atlântica. É uma planta característica de planícies aluviais, preferencialmente em solos úmidos e até brejosos ou terrenos periodicamente inundáveis (FIGLIOLIA; KAGEYAMA, 1994; BONJOVANI, 2011). Estas características conferem à espécie uma boa adaptabilidade a solos como os que margeiam rios (CAMARA, 2011).

Na medicina popular várias espécies de *Inga*, são utilizadas como anti-inflamatório, antidiarreico e descongestionante nasal, além de ser analgésico em dores de ouvido (VIVOT et al., 2001; SILVA; ROGEZ; LARONDELLE, 2007). A literatura tem relatado o isolamento de alguns metabólitos tais como: compostos fenólicos (VIVOT et al., 2001), glicósidios esteroidais (CORREA; CONSERVA; MAIA, 1995), metabólitos de nitrogênio(COLEY et al., 2005) e ácido pipecólico(MORTON, 1998).

Furtado e colaboradores (2014) avaliando óleos essenciais da casca e folhas de *I. laurina*, extraídos em estações secas e chuvosas, observaram atividade antimicrobiana bacteriostática contra microorganismos aeróbios e anaeróbios. Os resultados sugerem que os óleos essenciais são uma fonte de compostos biologicamente ativos e podem ser um modelo para o desenvolvimento de agentes antimicrobianos.

Figura 10. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A e B) de *Inga vera.*

Fonte: Foto Autor

3.3.7 Marlierea tomentosa Camb.

A espécie *Marlierea tomentosa* pertence a família Myrtaceae, e cresce em áreas tropicais e subtropicais. No Brasil é possível encontrar cerca de 1.000 espécies, sendo considerada uma das famílias mais representativas. Sua maior concentração esta na Mata Atlântica (AMARAL et al., 2001; GRESSLER; PIZO; MORELLATO, 2006). Mas pode ser encontrada na floresta costeira entre os estados do Rio de Janeiro até o Rio Grande do Sul (LIMBERGER et al., 2004).

M. tomentosa é comumente conhecidano Sul do Brasil como guaparanga, garapuruva ou garapuruna. Suas folhas são usadas, por vezes, na medicina popular para o tratamento de várias doenças, incluindo dor e infecções (MESSIAS et al., 2008).

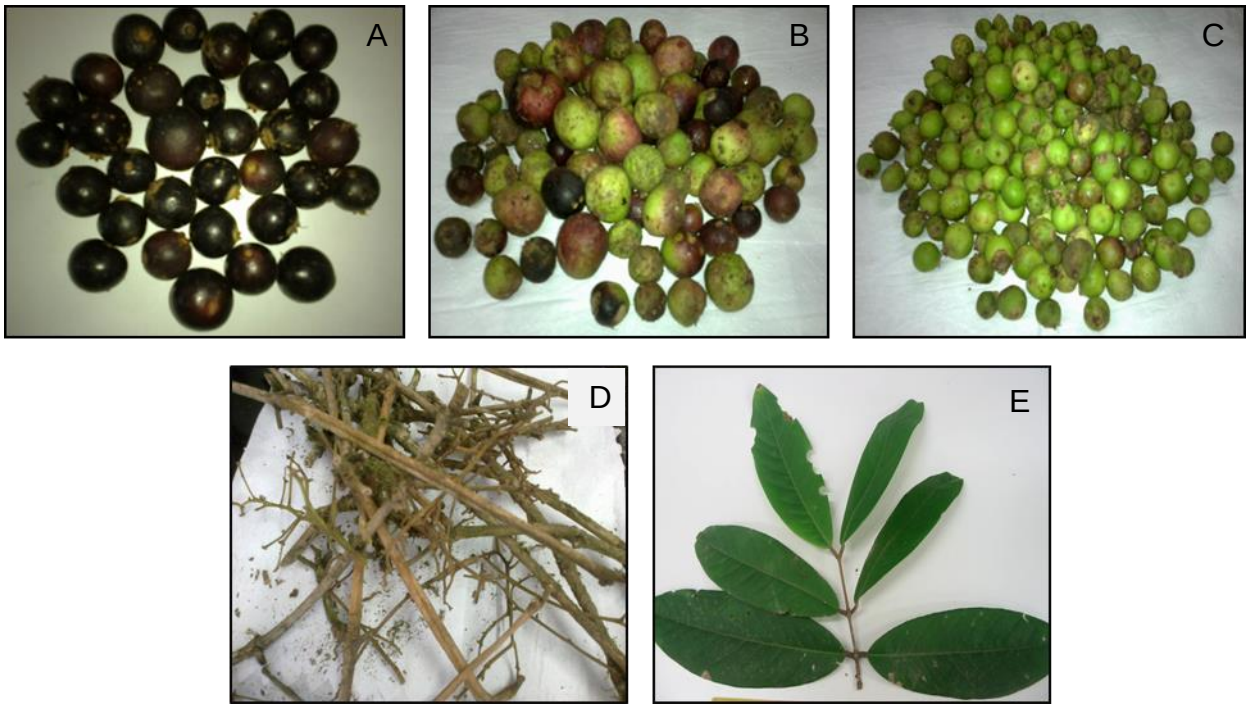
A *M. tomentosa* é uma árvore que alcança até 12 m de altura, possui ramos, pecíolos e pedúnculos tomentosos, com floração branca e frutos (Figura 11) globosos em cachos redondos ou alongados, preto e macio quando maduro, com uma única semente envolta em polpa branca adocicada (LIMBERGER, 2004; SANTOS, 2013).

Poucos estudos científicos foram encontrados sobre as características fitoquímicas e farmacológicas desta espécie. Porém, destacam-se os estudos desenvolvidos com o gênero *Marlierea,* os quais demostram a presença de alguns fitoconstituintes, como os flavonoides. Nas folhas da espécie *M. grandifolia* foram encontrados, miricetina 3-rhamnoside, o ácido elágico e o ácido 3-O-metilelágico (AMARAL et al., 2001), quercetina e quercitrina (MESSIAS et al., 2008).

França et al. (2005) estudando as folhas de *M. tomentosa* encontraram os componentes inorgânicos bromo e cobalto, e Limberger et al. (2004) pesquisando o óleo essencial das folhas evidenciaram predominantemente hidrocarbonetos como o β-cariofileno (22,5%), bi-ciclogermancreno (24,9%) e α-bergamoteno (12,1%).

Messias et al. (2008), estudando a *M. tomentosa* no Núcleo de Investigações Químico Farmacêuticas (NIQFAR), descreveram o isolamento de cinco fitoconstituintes das folhas: os triterpenos α-amirina e β-amirina e os compostos fenólicos, quercitrina e isoquercetina; dos galhos foi possível isolar o triterpeno ácido arjunólico. Foi ainda testado o extrato metanólico bruto das folhas e caules demonstrando atividade antinociceptiva no modelo do teste de ácido acético, quando comparado a fármacos clássicos usados na terapêutica da dor.

Figura 11. Foto ilustrativa do fruto inteiro maduro (A), semi maduro (B), verde (C), do galho (D) e da folha (E) de *Marlierea tomentosa.*



Fonte: Foto Autor

3.3.8 Myrcianthes pungens (O. Berg) D. Legrand

O gênero *Myrcianthes* pertence à família Myrtaceae, e a espécie *M. pungens* tem sua distribuição geográfica desde o Estado de São Paulo até o norte do

Uruguai, alcançando a Bolívia, Paraguai e a Argentina (SOARES-SILVA 2000; ROMAGNOLO; SOUZA, 2004).

M. pungens é popularmente conhecida como: guabiju, guabirá, gutiguli, mato blanco e guabira-guaçu (ROMAGNOLO; SOUZA, 2004). Possui frutos (Figura 12) pequenos, esféricos, aveludados, arroxeados quando maduros, com polpa suculenta, de cor amarelada, apresenta um sabor doce agradável e geralmente um único caroço no centro. A floração acontece de setembro a outubro e os frutos jovens em janeiro e fevereiro (ROMAGNOLO; SOUZA, 2004; DALLA NORA et al., 2014). Os frutos são amplamente consumidos frescos ou secos, transformados em compotas, geleias e sucos (ANDRADE et al., 2011).

O guabiju destaca-se com relação ao nível de açúcar, proteína e teor de fibra alimentar (33%), caracterizando-se como uma fruta doce. O fruto apresenta pH elevado e baixa acidez. Também é rico em carotenoides, principalmente beta-caroteno (40,4% do total de carotenoides), contém antocianinas e apresenta boa atividade antioxidante (DALLA NORA et al., 2014).

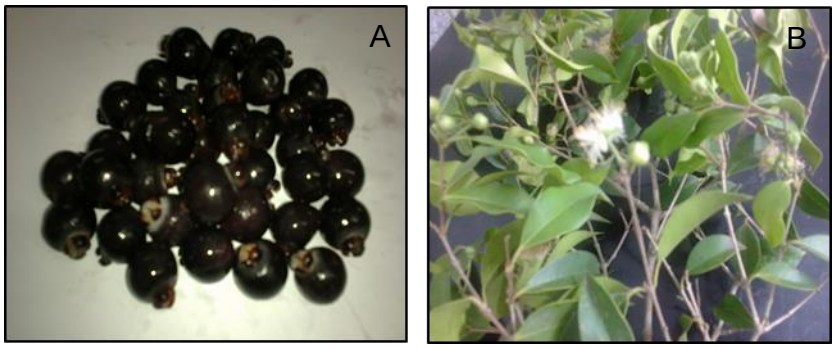
Andrade et al. (2011) avaliando a composição química e atividade antioxidante do fruto de um tipo selvagem e dois genótipos de guabiju, encontraram altas concentrações de polifenois. A média de flavonoides totais variou de 79,8-154,3 mg/100g, e o teor de antocianinas de 33,4 - 53,1 mg/100g. Os resultados dos extratos com potente capacidade antioxidante permitem a comparação com a de outros micronutrientes, como a vitamina E.

Estudos analisando o óleo essencial das folhas de espécies de *Myrcianthes* coletadas em países da América do Sul são reportados. Para o óleo de *M. pungens*, proveniente da Argentina, foi relatado a presença majoritária de 1,8-cineol (13,5%) e limoneno (17,3%) (UBIERGO; TAHER; TALENTI, 1986; ZYGADLO et al., 1997). Diferindo do relatado, Apel, Sobral e Henriques (2006a) analisaram a composição química do óleo obtido por hidrodestilação das folhas frescas coletadas de populações nativas do Rio Grande do Sul, e identificaram 36 constituintes, nenhum em quantidade significativa, onde β-cariofileno (10,1%), foi o principal deles.

Na medicina popular, o *M. pungens* é utilizada por suas propriedades antidiarreicas (CORREA, 1984; APEL; SOBRAL; HENRRIQUES, 2006a). Dalla Nora et al. (2014) estudaram o fruto em pó de *M. pungens* em ensaios *in vivo* e verificaram capacidade de reduzir níveis de glicose, LDL-colesterol, LDL-colesterol oxidado e colesterol total e melhorar os níveis de gordura no fígado de ratos.

Em um trabalho realizado por Silveira e colaboradores (2011) extratos alcoólicos dos frutos de *M. pungens* foram investigados quanto à capacidade de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) por ensaio bioautográfico. Os autores observaram a presença de pelo menos quatro diferentes substâncias com capacidade inibitória de AChE nos frutos verdes e maduros desta espécie, os quais foram caracterizadas como terpenos.

Figura 12. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Myrcianthes pungens*



Fonte: Foto Autor

3.3.9 *Monstera deliciosa* Liebm.

Monstera deliciosa é uma planta pertencente à família Araceae que possui ampla distribuição geográfica ocorrendo em todos os continentes, com exceção da Antártida e da zona temperada do hemisfério Sul. É uma das principais famílias de epífitas, comum na América do Sul (PONTES, 2010).

Esta família está representada por cerca de 100 gêneros e aproximadamente 1.800 espécies, com ênfase para as regiões tropical e subtropical, sendo bastante comum na Mata Atlântica, com destaque para as espécies de *Anthurium*, *Monstera* e *Philodendron* com muitos representantes nativos no Brasil e outros cultivados (JOLY, 2005; JUDD et al., 2009).

A *M. deliciosa* recebe várias denominações populares, a mais comum é costela-de-adão, mas também pode ser conhecida como pinha-anona no México, arpão na Guatemala, ceriman na Inglaterra, banana-de-brejo e banana-do-mato em Portugal e no Brasil, banana-de-macaco (JOLY, 2005; PONTES, 2010; BARROS, 2012).

Os frutos (Figura 13) de *M. deliciosa* tem cor verde e forma de pinha alongada, medindo de 20 a 30 cm de comprimento e 5 a 9 cm de diâmetro. Sua casca é constituída por pequenas plaquetas de forma hexagonal, que caem gradualmente à medida que o fruto amadurece, sua polpa é constituída por gomos individuais (PEPPARD, 1992; GOULD; HALLMAN, 2001).

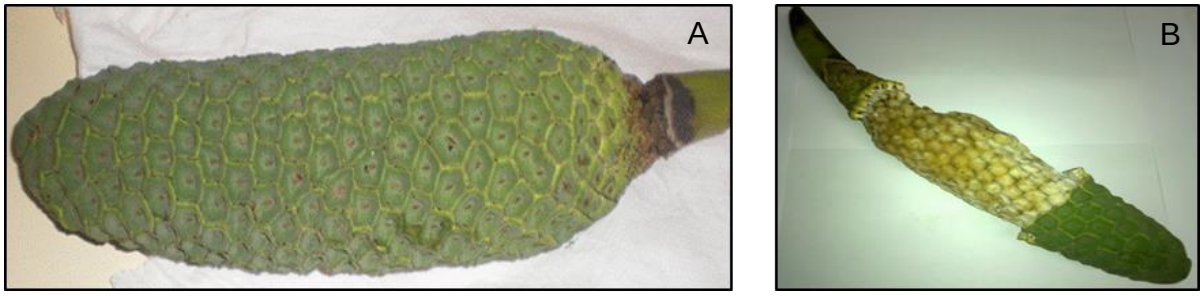
A infrutescência madura e fresca é consumida e usada para aromatizar sorvetes no México, com sabor semelhante ao abacaxi (PONTES, 2010), pode também apresentar aroma delicado de banana (PEPPARD, 1992). O fruto é extremamente doce, mas quando não se encontra completamente maduro promove uma sensação de irritação na boca, provavelmente causada pela presença de cristais de oxalato de cálcio (PEPPARD, 1992; BARROS, 2012).

Os frutos de *M. deliciosa* apresentam composição semelhante a outros tropicais bastante apreciados e comercializados. Possui elevado teor de água, um teor considerável de hidratos de carbono e baixos teores de proteínas, lipídios e cinzas, destacando-se o seu teor em minerais (potássio, sódio e cálcio) mais elevados (BARROS, 2012).

Muitas espécies de Araceae são utilizadas na medicina popular. Índios colombianos usam o *Anthurium, Dieffenbachia, Philodendron*e *Urospatha* como contraceptivos. Algumas Araceaes têm sido indicadas popularmente para combater vermes parasitas, febres, doenças de pele, desenterias, picada de cobra, ferimentos, tumores, asmas, reumatismos e como purgativo (MAYO; BOGNER; BOYCE, 1998; PONTES, 2010).

Informações sobre a composição fitoquímica e atividade farmacológica do fruto ainda são escassas.

Figura 13. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Monstera deliciosa.*



Fonte: Foto Autor

3.3.10 *Morus nigra* L.

Morus nigra pertence à família Moraceae que é composta de 61 gêneros com mais de 1.000 espécies e se encontra bem representada no Brasil tanto por espécies indígenas como por cultivadas, sendo frequentemente encontrada nas regiões tropicais de todo o mundo (JOLY, 2005). Conhecida popularmente como amoreira ou amora-preta. No Brasil podem ser encontradas em diversas regiões, muito comumente na região Sul estendendo-se ao Sudeste, e, sobretudo em regiões temperadas e subtropicais, com alto índice de adaptação em lugares com grandes variações topográficas e climáticas (ERCISLI; ORHAN, 2007; HAIDA; SILVA; COELHO, 2014).

Caracteriza-se por ser uma árvore de 4 a 12 m de altura, com copa ampla, de folhas de cor verde escuras, ovaladas e serrilhadas. A floração ocorre no final do inverno, a qual se reúne em minúsculas flores brancas. Seus frutos (Figura 14) são pequenos e carnosos, se tornando negros quando maduros, sendo esses comestíveis, de sabor agridoce e refrescante. Podem ser consumidos *in natura*, forma altamente nutritiva com elevado conteúdo de mineirais, vitaminas B, A e cálcio, ou como geleias, iogurtes, frutas em calda e corantes (HAIDA; SILVA; COELHO, 2014).

M. nigra contém uma elevada quantidade de metabólitos secundários, dos quais os principais pertencem à classe dos compostos fenólicos, sendo os flavonoides isoprenilados, estilbenos, 2-arilbenzopiranos, cumarinas, cromonas e xantonas (NOMURA; HANO,1994; OLIVEIRA et al., 2013). Estes compostos presentes nos frutos desta espécie, apresentam uma variedade de atividades bioquímicas, destacando as anti-inflamatórias, diuréticas, hipotensoras (SYAH et al., 2000), antioxidantes, antimutagênicas e anticarcinogênicas, uma vez que têm capacidade de alterar a expressão gênica devido a ação do ácido elágico (PIEKARSKI, 2013; HAIDA; SILVA; COELHO, 2014).

Quando comparada com as outras duas principais espécies do gênero *Morus*, a *M. nigra* apresenta teores mais elevados de compostos fenólicos totais e flavonoides (ERCISLI; ORHAN, 2007), e quando comparada somente com a *M. rubra*, apresenta maior quantidade de antocianinas monoméricas, assim como maior atividade antioxidante (ÖZGEN; SERÇE; KAYA, 2009). Três flavonoides presentes nos frutos de *M. nigra* foram identificados através Cromatografia Líquida de Alta

Eficiência (CLAE) por Pawlowska, Oleszek e Braca (2008), sendo eles a quercetina-3-O-rutnosideo, kaempferol-3-O-rutinosideo e quercetina-3-glicosídeo. A morina, outro flavonoide isolado, demonstrou redução dos níveis de óxido nítrico (NO) e também dos níveis teciduais de ciclosporina, potente agente imunossupressor (FANG; HOU; CHAO, 2005). Quatro antocianinas também foram identificadas, entre elas, cianidina-3-glicosídeo, cianidina-3-O-rutinosideo, pelargonidina-3- glicosídeo e pelargonidina-3-O-rutinosideo (PAWLOWSKA; OLESZEK; BRACA, 2008).

Cinco ácidos orgânicos foram identificados nos frutos de *M. nigra*, entre eles o málico, cítrico, tartárico, oxálico e fumárico, sendo o ácido málico o predominante, seguido pelo cítrico. O ácido ascórbico (vitamina C) também encontrado nos frutos, regula a produção de radicais livres pelo organismo e, portanto, tem ação protetora contra danos peroxidativos de biomembranas e biomoléculas (ANTUNES, 2002; PIEKARSKI, 2013).

Uma substância denominada chalcomoracina, foi isolada de espécies de *Morus*, a qual apresentou considerável atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, cuja atividade inibitória foi similar à vancomicina (TOSHIO; KIYOSHI; SUMIO, 2005).

As atividades das folhas e das raízes são mais estudadas que os frutos. As folhas de *M. nigra* apresentam compostos pertencentes à classe dos triterpenos e esteroides, sendo eles germanicol, ácido betulínico e β- sitosterol, apresentando atividade anti-iflamatória em ratos (PADILHA, 2009; PADILHA et al., 2010), e propriedades antinociceptivas em modelos de dor em camundongos foram reportadas para o extrato diclorometano das folhas (SOUZA et al., 2000).

Na região do Vale do São Francisco, o chá feito a partir das folhas é muito utilizado para o tratamento de diabetes, colesterol, problemas cardiovasculares, obesidade e gota. Na China e no Japão, algumas espécies do gênero *Morus* são cultivadas de forma abrangente já que suas folhas servem como alimento para o bicho-da-seda. Para a medicina tradicional chinesa, suas folhas têm sido utilizadas como hepatoprotetor, tratamento de anemia e artrite, e também como hipotensor, antipirético, analgésico, diurético, expectorante e antidiabético em razão da 1-desoxinojirimicina pertencer à sua estrutura bioquímica, a qual é conhecida como um dos inibidores da α-glucosidase (PADILHA et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2013).

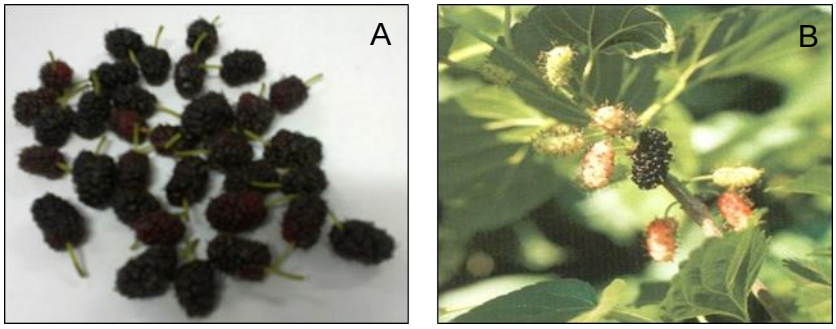
O chá das folhas de *M. nigra* mostraram também efeitos como repositor hormonal, aliviando os sintomas do climatério, efeito este relacionado à presença de

constituintes flavonoídicos (isoflavonas), no entanto, os mesmos ainda não foram identificados nas folhas da amoreira (MIRANDA, 2010).As raízes podem apresentar ação laxativa, vermífuga e são utilizadas no tratamento de hipertensão e dores de dente (VOLPATO et al., 2011).

O xarope dos frutos é útil no tratamento de faringites e doenças inflamatórias do trato gastrointestinal (SENGUL; ERTUGAY; SENGUL, 2005), já os frutos podem ser úteis na contenção de sangramento e na inflamação, e assim como as folhas e cascas, são descritos como laxativos, sedativos, expectorantes e calmantes (ERCISLI; ORHAN, 2007).

O extrato acetônico metanólico obtido da casca e do caule e o extrato metanólico da madeira do caule de *M. nigra* apresentaram atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Micrococcus flavus, Streptococcus faecalis, Salmonella abony* e *Pseudomonas aeruginosa*. O suco e o extrato aquoso de frutos de *M. nigra* não inibiram o crescimento de *B. subtilis, B. cereus, Escherichia coli* e *Serratia marcescens*, sendo o extrato metanólico eficaz contra o desenvolvimento de *B. subtilis* e de *B. cereus* (GAZOLA, 2014).

Figura 14. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Morus nigra.*



Fonte: Foto Autor

3.3.11 Opuntia fícus-indica

Opuntia pertence à família Cactaceae com cerca de 170 gêneros, de distribuição quase exclusivamente restrita às Américas (JOLY, 2005). São plantas xerófilas que compreendem cerca de 2.000 espécies e crescem principalmente em zonas áridas e semiáridas (SHEDBALKAR et al., 2010), esta planta possui uma grande adaptabilidade podendo ser encontrada em locais com climas diferentes, como o continente da África, América e Austrália. Esta grande adaptabilidade ao

clima é uma das suas principais caraterísticas, no entanto, apenas 10 a 12 espécies são utilizadas para produção de alimentos e corantes (STINTZING; CARLE, 2005; ALIMI et al., 2012; SEMEDO, 2012).

São atribuídas denominações comuns em diferentes países para a *O.fícus-indica*: na Espanha denomina-se higo de Índicas, em Portugal figo da Índia, figueira da Índia, piteira ou figo do diabo, na Itália fico d'India, França figue de Barbarie, EUA e África do Sul Prickly pear ou Cactus pear e no Brasil palma forrageira (SEMEDO, 2012).

O fruto da *O. ficus-indica* (Figura 15) é uma baga carnuda com um número de sementes duras, a forma e o tamanho do fruto são variáveis, podendo ser ovóides, redondos, elípticos com as extremidades côncavas ou convexas. As cores também podem ser diversas, vermelho, laranja, amarelo, verde, roxo, variando conforme as regiões em que se encontram e a quantidade de betalaínas que possuem (ALIMI et al., 2012; SEMEDO, 2012).

O. ficus-indica é rico em água (88-95%), seu pH varia entre os 5,3 e 7,1, possuí proteínas (0,99%), hidratos de carbono (0,24%), fibras (3,16%) e vitamina C (22,56%) (ALVES et al., 2008). Foram encontrados nos frutos os ácidos orgânicos como o ácido cítrico e o ácido málico (STINTZING; CARLE, 2005). Os frutos são também uma fonte importante de fitoquímicos como os flavonoides, ácido ascórbico e carotenoides (KUTI, 2004; STINTZING; CARLE, 2005; CAYUPÁN; OCHOA; NAZARENO, 2011) e de betalaínas e taurina (PIGA, 2004).

Ao determinar a capacidade anitoxidante através do ensaio de ORAC da casca e polpa de quatro extratos da espécie de *Opuntia* (O*. ficus-indica; O. lindheimeri; O. streptacantha e O. stricta v. stricta*), foi evidenciado que os frutos são uma rica fonte de flavonoides totais, apresentando quercetina, kaempferol e isoramnetina, indicando que os frutos são uma rica fonte de antioxidantes naturais (KUTI, 2004).

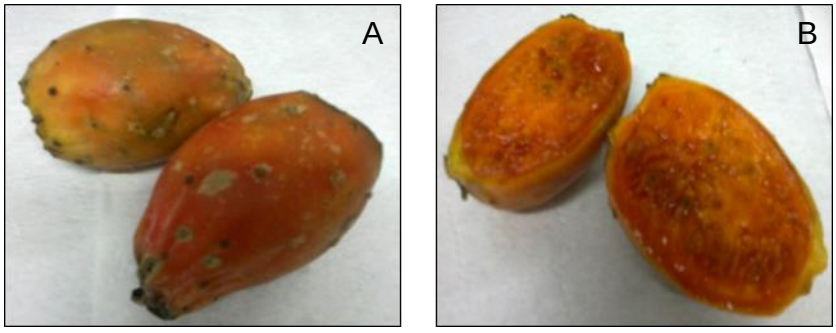
Corroborando, com os estudos anteriores, Semedo (2012) identificou cerca de 30 compostos em sumos e extratos de O*. ficus-indica*, entre eles os ácidos: cítrico, málico, quínico, succínico, piscídico, eucómico, cafeico, ea quercetina e isoramnetina e alguns derivados. Os valores obtidos indicam que estes compostos contribuem de forma expressiva para a atividade antioxidante do fruto. Foram detectadas ainda, betalaínas, pigmentos caraterísticos e já descritos, a indicaxantina e a betanina.

Alguns autores mencionam que a planta parece apresentar potencial para a prevenção de muitas doenças devido às propriedades biológicas que exibe, como: atividade antioxidante e antiproliferativa, anti-cancerigena, antiulcerogênica e neuroprotetora. Além disso, a planta tem sido também utilizada no tratamento de gastrite, hiperglicemia, arteriosclerose e diabetes. Na China pode ser usada para combater inflamações e dores (STINTZING; CARLE, 2005; FEUGANG et al., 2006; ALIMI et al., 2012).

Tradicionalmente, o caule de *O. ficus-indica* têm sido usado pela população japonesa para curar feridas. Park e Chun (2001) comprovaram atividade cicatrizante quando verificaram que o extrato metanólico do caule de *O. ficus-indica* e respectivas frações (hexano e acetato de etila) mostraram atividade significativa para a cicatrização da ferida, quando administrados por via tópica em ratos.

Wiese e colaboradores (2004) estudaram o efeito da casca do fruto sobre a melhora dos sintomas de ressaca. Para tanto foi realizado um estudo duplo-cego, placebo-controlado com 64 pessoas. Os resultados mostraram redução significativa dos sintomas de ressaca como náuseas, perda de apetite e boca seca em comparação com o grupo placebo.

Figura 15. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Opuntia fícus-indica.*



Fonte: Foto Autor

3.3.12 Plinia edulis (Vell.) Sobral

Plinia edulis pertence à família Myrtaceae. É uma árvore frutífera endêmica do Brasil (cresce a partir de Rio de Janeiro para Santa Catarina), nativa da zona litorânea da Mata Atlântica. Seu fruto fez parte cotidiana dessa região até a primeira metade do século XX, mas hoje é pouquíssimo conhecido. Alcança 5 a 10 metros de altura, possui frutos (Figura 16) comestíveis e suculentos, popularmente conhecido

como: cambucá ou cambucazeiro (LORENZI etal., 2009; ISHIKAWA et al., 2008a; ISHIKAWA et al., 2008b).

Muitas espécies de Myrtaceae, incluindo *P. edulis*, têm propriedades farmacológicas e são utilizados como hipoglicemiantes e agentes terapêuticos contra problemas de estômago e infecções de garganta (ISHIKAWA et al., 2008a; DONATO; MORRETES, 2013). Foram demonstrados efeitos gastroprotetores do extrato etanólico aquoso de suas folhas e frações (ISHIKAWA et al., 2008b; ISHIKAWA et al., 2014). Já foram identificados no extrato etanólico das folhas de *P. edulis* terpenos (β-amirina, ácido oleanólico, ácido ursólico, ácido maslínico, ácido corosolico, lupeol), flavonoides (quercetina, quercetrina, miricetina) e ácido gálico (ISHIKAWA et al., 2008b, ISHIKAWA et al., 2014).

Apel et al. (2006b) analisando a composição do óleo essencial de quadro espécies de *Plinia*, evidenciaram que os compostos majoritários dos óleos destas espécies são os sesquiterpenos, óxido de cariofileno e germacreno B, que apresentam maiores teores nos meses mais frios, podendo sofrer um rearranjo a temperaturas mais elevadas. Em estudo da *P. edulis* foi encontrado óxido de cariofileno (39,3%), e espatulenol (11,9%) em maiores porcentagens.

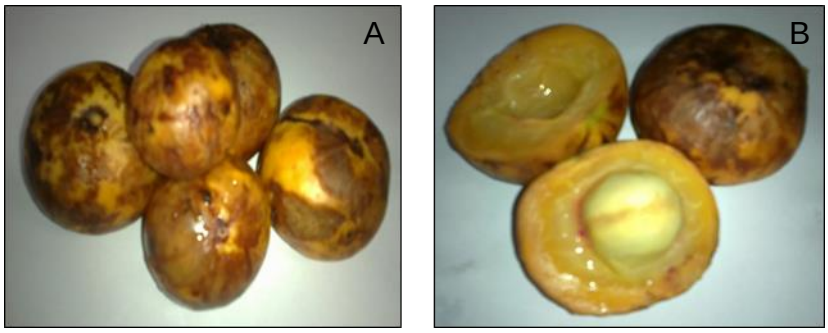
Carvalho, Ishikawa e Gouvêa (2012) avaliando o extrato aquoso de folhas secas da *P. edulis* quanto ao seu postencial antioxidante *in vitro* e de citotoxicidade para células de adenocarcinoma de mama humana, evidenciaram atividade citotóxica para as células tumorais de mama MCF-7 que foi atribuída aos antioxidantes presentes na planta, podendo indicar papel quimiopreventivo do extrato.

O extrato hidroetanólico das folhas de *P. edulis* foi avaliado quanto ao perfil fitoquímico e à atividade antimicrobiana procurando-se correlacionar os metabólitos secundários ao uso tradicional. Foram identificados 15 componentes no óleo essensial sendo os majoritários o *epi*-α-cadinol, o α-cadinol e o *trans*-cariofileno. A triagem fitoquímica evidenciou ainda, presença de substâncias de interesse farmacológico (flavonoides, taninos, saponinas e terpenóides). No entanto, o extrato não inibiu o crescimento de *Aspergillus niger, Candida albicans, Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* na concentração de até 1.000 mg/mL (ISHIKAWA et al., 2008a).

Ishikawa e colaboradores (2014) analisaram a atividade antioxidante das frações polares do extrato de *P. edulis* pelo método DPPH e conteúdo fenólico total

pelo método Folin-Ciocaulteau. A fração acetato de etila e a fração metanólica apresentaram altos teores de fenólicos totais: 52,2 ± 0,4% e 45,3 ± 0,9% respectivamente. A atividade antioxidante mostrada por ambas às frações foi igualmente elevada com EC_{50} de 2,5 ± 0,1 µg/mL, quando comparada ao controle positivo (rutina - EC_{50} de 7,9 ± 0,5 µg/mL).

Figura 16. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Plinia edulis.*



Fonte: Foto Autor

3.3.13 Rubus niveus Thunb.

Rubus niveus pertence à família Rosaceae que compreende cerca de 100 gêneros e 3000 espécies, de ampla distribuição nas regiões temperadas do hemisfério norte (JOLY, 2005; LORENZI et al., 2009; MOURA, 2013). Está representada na flora brasileira, por apenas 5 gêneros, de distribuição marcadamente sulina (JOLY, 2005; SOUZA; LORENZI, 2005). Na região Sul do Brasil o gênero *Rubus*, é apresentado pela espécie *R. rosifolius* e encontrada nos três estados: Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (CORADIN; SIMINSKI; REIS, 2011).

Popularmente conhecida como framboesa negra, adapta-se bem nas regiões de inverno ameno e com temperaturas moderadas. É um arbusto espinhoso que tem talos esbranquiçados pequenos, com flores arranjadas que produzem frutospequenos (Figura 17), com coloração púrpura a negra (PARMAR; KAUSHAL, 1982; SILVA et al., 2012). Os frutos são saborosos, suculentos e adocicados, esta espécie possui grande potencial para a utilização em geleia, sucos e outros derivados ou até mesmo para consumo *in natura* (RASEIRA et al., 2004).

O gênero *Rubus* destaca-se pelo uso popular. Tradicionalmente suas folhas são usadas em infusos com finalidade terapêutica, para o tratamento de várias

afecções. Nesse contexto, as espécies têm sido objeto de vários estudos científicos, visando o isolamento de novas moléculas e compostos bioativos para a avaliação biológica e do potencial farmacológico (PATEL; ROJAS-VERA; DACKE, 2004).

Estudos farmacológicos confirmaram que o gênero Rubus possui várias indicações populares, incluindo atividade antimicrobiana, antifúngica, antidiabética e antinoceptiva. Além disso, há uma grande ocorrência de diferentes classes de compostos, destacando-se os terpenoides, flavonoides e outros compostos fenólicos (NIERO; CECHINEL-FILHO, 2008). O gênero possui ainda, grande potencial antioxidante e anticancerígeno. A propósito, o ácido elágico presente nos frutosapresenta ação antimutagênica, além de ser um potente inibidor da indução química do câncer (SCHAKER; ANTONIOLLI, 2009).

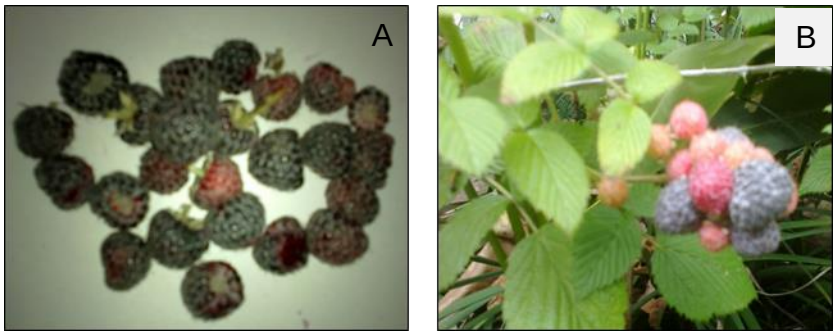
Maro et al. (2013) ressaltam que *R. niveus* constitui uma rica fonte de minerais, como nitrogênio, potássio, ferro e manganês, além de quantidade significativa de compostos bioativos. George et al. (2013a), estudando o extrato das folhas de *R. ellipticus* (framboesa amarela) *in vitro*, observaram importante atividade antioxidante, sendo na segunda análise *in vivo*, constatada a efetividade dos mesmos para a cicatrização de feridas e efeitos antitumorais. Corroborando, George et al. (2013b) comprovam a eficácia de *R. niveus* em processos inflamatórios e ainda revelam que as raízes da planta apresentam atividade analgésica e antipirética.

Estudos realizados por pesquisadores do NIQFAR/UNIVALI, avaliando alguns gêneros de Rubus, identificaram na *R. imperialis* a presença de alguns terpenos e derivados do ácido elágico, como: ácido 23-hidroxitormêntico-28-O-glicosídeo, ácido 23-hidroxitormêntico, ácido 4’metil-3-O-metilelágico e ácido 3-O-metil-4’-O-α-ramnose elágico (BELLA CRUZ et al., 2006). E nas partes aéreas de *R. rosaefolius* a presença de esteroides, como o estigmasterol, β-sitosterol livre e glicosilado, e os triterpenos ácido tormêntico e 28-metoxitormêntico. Este último quando avaliado em camundongos no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético e modelo de dor induzida por formalina, apresentou-se eficaz em diminuir o processo doloroso, incluindo a dor de origem inflamatória e neurogênica (KANEGUSUKU et al., 2007).

Outro estudo realizado pelo do NIQFAR,estudando as partes aéreas de *R. niveus*, evidenciaram na análise química do extrato, a presença do ácido tormêntico, estigmasterol, quercitina glucurónido (miquelianina) e niga-ichigoside F1 como compostos principais. Foi investigada também, a genotoxicidade *in vivo* e

quimioproteção induzida por danos no DNA. O resultado demonstrou ausência de efeitos genotóxicos e mutagênicos, além de observar uma significativa redução de danos no DNA nos grupos tratados com extratos da planta (TOLENTINO et al., 2015).

Figura 17. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partes aéreas (B) de *Rubus niveus.*



Fonte: Foto Autor

3.3.14 Solanum muricatum Aiton.

Solanum muricatum possui um fruto (Figura 18) exótico, comumente conhecido como meloncito, melão-dos-Andes, pêra melão e pepino doce, pertence a família Solanaceae (SHATHISH; GURUVAYOORAPPAN, 2014). Embora seja nativo para a América do Sul, também é cultivado na Austrália, Nova Zelândia, EUA (SUDHA et al., 2011) e Índia (SHATHISH; GURUVAYOORAPPAN, 2014).

O fruto maduro pode ser consumido como uma sobremesa, ou como um ingredientede saladas de frutas, em sucos ou em sorvetes (MARTINEZ-ROMERO; SERRANO; VALERO, 2003). Os frutos apresentam baixa caloria, e alto percentual de água (92%), são ricos em minerais comocálcio, fósforo epotássio, contém também vitaminas, como a tiamina, niacina, riboflavina, ácido ascórbico, ideais para uma série de reações metabólicas e antioxidantes (PROHENS; RUIZ; NUEZ, 1999; SUDHA et al., 2011). Além disso, *S. muricatum* apresenta polifenóis, incluindo o ácido caféico, ácido cinâmico, ácido cumárico, ácido elágico, ácido ferúlico, ácido rosmarínico, epicatequina, miricetina, naringenina, quercetina e rutina (HSU et al, 2011).

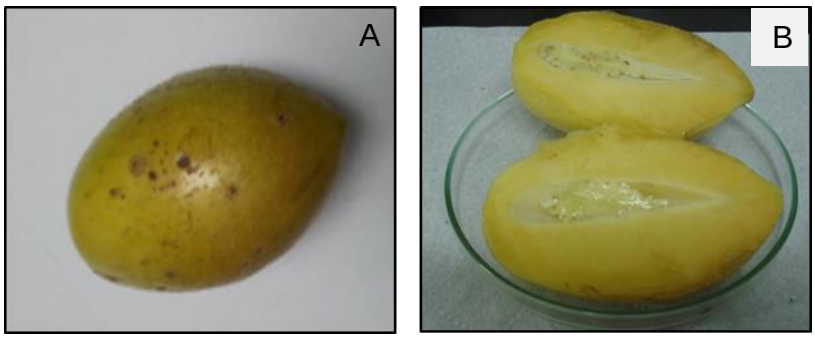
S. muricatum tem sido reconhecido como um fruto comestível com vários usos medicinais devido à sua atividade antioxidante, antidiabética e propriedades hipotensoras (SUDHA et al., 2012), e efeitos antitumorais de próstata, estômago,

fígado e linhagens celulares de câncer de mama através da sua atividade citotóxica (REN; TANG, 1999). Sudha et al. (2011) sugerem que o possível mecanismo da atividade biológica pode ser devido as características antioxidantes, devido possivelmente a presença de polifenóis nos extratos dos frutos.

Hsu e colaboradores (2011) avaliaram os efeitos protetores do extrato aquoso de *S. muricatum* em modelo de ratos diabéticos. O extrato aquoso foi administrado a 1,2 a 4% durante 5 semanas. O tratamentos com extrato a 2% e 4% reduziu significativamente a glicemia e formação de glutationa oxidada. Somente o extrato a 4% elevou significativamente as concentrações de insulina plasmática na quinta semana, sugerindo que o extrato aquoso de *S. muricatum* poderia atenuar a progressão da diabetes através de seus antioxidantes, efeitos anti-inflamatórios e antiglicativos.

Shathish e Guruvayoorappan (2014) avaliaram o efeito imunomodulador, anticancerígeno e atividade anti-inflamatória do extrato metanólico dos frutos de *S. muricatum* em modelos *in vivo*, e verificaram que o extrato deste fruto estimula o sistema hematopoietico, reforça a resposta imunológica, aumenta as células imunitárias, e é um potente inibidor da inflamação aguda e crônica, podendo atuar como agente anticancerígeno.

Figura 18. Foto ilustrativa do fruto inteiro (A) e partido (B) de *Solanum muricatum*.



Fonte: Foto Autor

3.4 Aspectos gerais relacionados à gastrite e úlcera péptica

O termo gastrite é utilizado para descrever um conjunto de doenças relacionadas com processos inflamatórios na mucosa gástrica, cuja etiologia é multifatorial. É classificada de acordo com os fatores predisponentes, exógenos e endógenos, e as manifestações podem ser agudas ou crônicas, além de afetarem

diferentes locais do trato gastrintestinal (SEPULVEDA; PATIL, 2008; RUGGE et al., 2011).

A doença ulcerosa péptica é caracterizada por uma lesão profunda na mucosa gastrintestinal, secundária à ação do ácido gástrico e da pepsina, e geralmente ocorre no estômago e/ou duodeno, e na porção inferior do esôfago quando relacionada à doença do refluxo gastroesofágico (RAMAKRISHNAN; SALINAS, 2007; PAHWA; KUMAR; KOHLI, 2010).

Asdesordens gástricas são um importante problema de saúde pública, cuja incidência e prevalência são crescentes.Não possuemuma etiologia bem compreendida, porém, sabe-se que seu desenvolvimento é devido à perda do equilíbrio entre os fatores gastroprotetores e fatores agressores, cuja lesão sobre a mucosa e o epitélio desencadeia processos inflamatórios e de necrose (SEPULVEDA; PATIL, 2008; ARAUJO, 2012).

Tanto a gastrite quanto a úlcera péptica podem estar associadas a fatores endógenos como doenças autoimunes e hipersecreção gástrica, além de fatores exógenos como: qualidade de vida, estresse, consumo de álcool, cafeína, medicamentos irritantes para a mucosa gástrica (ex. bifosfonatos), anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), infecção pela bactéria *Helicobacter pylori (H. pylori)*, entre outros (PAHWA; KUMAR; KOHLI, 2010; DEORE et al., 2011).

A infecção por *H. pylori* é apontada como o principal fator etiológico da úlcera gástrica, com 75% dos casos associados à presença dessa bactéria. A erradicação de *H. pylori* é eficiente na redução das taxas de recidiva de úlceras (NAPOLITANO, 2009; COELHO, 2013). O segundo maior fator etiológico da úlcera gástrica é a utilização de AINEs. Esses fármacos são utilizados clinicamente para o tratamento de processos inflamatórios, e atuam inibindo a enzima ciclo-oxigenases (COX), limitando a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs), tanto inflamatórias quanto constitutivas, como $PGE_{1,2}$ que estimulam a secreção de muco e bicarbonato exercendo efeitos protetores na parede gastrica, e por isso, o principal efeito colateral destes fármacos é a redução na barreira gastropotetora(PAHWA; KUMAR; KOHLI, 2010; VELOZ; PERERA; DORVIGNY, 2012). Estima-se que usuários crônicos de anti-inflamatório não-esteroidal (AINEs) tem 46 vezes mais risco de desenvolver úlcera gástrica que a média da população, e a prevalência nesse grupo é de 9 a 13% (CASTRO et al., 2009).

A terapia farmacológica de gastrites e úlceras consiste na neutralização do ácido gástrico (antiácidos), na supressão da secreção ácida induzida por fármacos inibidores da bomba de prótons (ex. omeprazol) e de antagonistas dos receptores H_2 de histamina (ex. ranitidina), e quando há infecção por *H. pylori* é associado os antibacterianos (SCHROETER et al., 2008; PAHWA; KUMAR; KOHLI, 2010). Esses fármacos atuam predominantemente minimizando os fatores lesivos da mucosa, e essa terapia está associada ao surgimento dos efeitos adversos, principalmente decorrentes do uso crônico, e em muitos casos, ocorre a recidiva das manifestações dispépticas quando há interrupção do uso dos fármacos (ESPINOZA, 2011; SILVA, 2012).

Dentre os efeitos adversos de uso crônico de supressores ácidos, destacam-se: redução na absorção de cálcio e vitamina B_{12}, infecções respiratórias e intestinais, desenvolvimento de gastrite atrófica (precursora de câncer), aumento no risco de fraturas ósseas, como coluna e punho em mulheres pós-menopáusicas (WANNMACHER, 2004; HOEFLER; LEITE, 2009). Esses fármacos podem desencadear reações adversas graves, porém, são de rara ocorrência, como: hipersensibilidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, arritmia, hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, pancreatite e síndrome de Stevens-Johnson (DONATINI et al., 2009; HOEFLER; LEITE, 2009; BRAZ; OLIVEIRA; VIANA, 2013).

No que tange aos agentes antiúlceras, têm sido realizados estudos para explorar novos alvos farmacológicos de fontes naturais, e a atividade de diversos compostos químicos isolados de vegetais tem sido determinadas (OLIVEIRA et al., 2011b). Sendo assim, é um grande desafio à pesquisa, o desenvolvimento de agentes antiulcerosos mais eficazes, que visam não somente a supressão ácida, mas também o estímulo das respostas gastroprotetoras (DANTAS, 2012).

Como agentes gastroprotetores naturais, a literatura e o uso popular, citam o suco de *Brassica oleracea "*couve-manteiga*"* (LEMOS et al., 2011; AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN,2013) e chá de *Maytenus ilicifolia,* "espinheira-santa" (SANTOS-OLIVEIRA; COULAUD-CUNHA; COLAÇO, 2009).

Como já reportado, as plantas possuem constituintes formados a partir do metabolismo secundário. Dentre estes metabólitos, os flavonoides, alcaloides, taninos e terpenoides, têm apresentado atividade antiúlcera bastante significativa, demonstrando o grande potencial das plantas medicinais como fontes alternativas para o tratamento de gastrites e úlceras pépticas (DONATINI et al., 2009; BRAZ;

OLIVEIRA; VIANA, 2013; PAGUIGAN; CASTILLO; CHICHIOCO-HERNANDEZ, 2014).

3.5 Aspectos gerais relacionados à dor

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor pode ser conceituada como - uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual presente ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão (STEEDS, 2009).

A distinção entre a dor e a nocicepção é fundamental para a compreensão adequada dos processos envolvidos nestes fenômenos.Ao descrever dor como uma “experiência”, faz-se necessário uma distinção em relação à nocicepção. Esta se refere ao processo neuronal envolvendo a transdução e transmissão de um estímulo doloroso ao encéfalo, enquanto que a dor já envolve uma relação com diversos outros sistemas sinalizadores e moduladores do Sistema Nervoso Central (SNC), além de abranger a percepção única de cada indivíduo ao estímulo (STEEDS, 2009; KLEIN-JÚNIOR, 2011).Assim “dor” e “nocicepção” não devem ser confundidas, pois uma pode ocorrer sem a outra (LOESER; TREEDE, 2008).

Nocicepção é o processo pelo qual estímulos nocivos são detectados por uma subpopulação de fibras nervosas periféricas especializas, denominadas de nociceptores (BASBAUM et al., 2009). A nocicepção é uma sensação como o tato, a audição, a visão, enquanto a dor é a percepção desta sensação associada ao componente emocional (LOESER; TREEDE, 2008).

Como a dor é uma experiência sensorial multidimensional, intrinsicamente desagradável, pode variar de intensidade (leve, moderada ou grave), qualidade (aguda, afiada, ardor, maçante), duração (transitória, intermitente ou persistente), ou localização (superficial, profunda, localizada ou difusa) (WOOLF, 2004; RAMOS, 2012).

A dor pode ser classificadaquanto à duração em transitória, aguda ou crônica (McCURDY; SCULLY, 2005; BRENNAN; CARR; COUSINS, 2007). A dor aguda pode ser descrita como sendo uma resposta normal e fisiológica a alguma forma de estímulo nociceptivo. Muitas vezes é descrita como uma reação importante do organismo, permitindo identificar um desequilíbrio homeostático, indicando que

alguma atitude deve ser tomada em relação à fonte geradora do estímulo, neste caso a dor é dita nociceptiva (MEYR; STEINBERG, 2008).

A dor aguda pode ser caracterizada ainda, por ser de curta duração, desaparecendo após a lesão, tendo causa e localização definida. Na dor transitória a ativação dos nociceptores acontece independente da existência ou não de qualquer dano tecidual, sendo este tipo de dor responsável pela proteção do organismo frente a possíveis danos físicos oriundos de estresse tecidual ou mesmo ambiental (MEYR; STEINBERG, 2008; GRASSI, 2011). Entretanto, apesar de muitas vias de sinalização serem as mesmas já descritas para a dor aguda, a dor crônica passa a ser considerada um processo patológico (MEYR; STEINBERG, 2008; KLEIN-JÚNIOR, 2011), que dura mais que o período normal de cura e recuperação (MEYR; SAFFRAN, 2008; GRASSI, 2011). É tipicamente de origem inflamatória ou neuropática, sendo caracterizada pelo aumento da percepção dolorosa a um estímulo nociceptivo (hiperalgesia) e pela percepção alterada de estímulos táteis e térmicos (alodínia) (VANDERAH, 2007; KLEIN-JÚNIOR, 2011).

Hiperalgesia é um termo psicofísico, que atualmente é proposto para designar todas as condições de sensibilidade dolorosa aumentadas. Dessa forma, a definição de hiperalgesia está em paralelo com aquela do termo fisiológico “hipersensibilização”. A hiperalgesia, geralmente ocorre em processos inflamatórios agudos ou crônicos passando a ser um dos sintomas em processos dolorosos como a dor neuropática (IRWIN , 2011; RAMOS, 2012).

Fisiologicamente ainda pode-se classificar a dor em três tipos distintos: nociceptiva, inflamatória e neuropática (SALTER, 2005). A dor nociceptiva é um sistema de alerta fisiológico de proteção, essencial para detectar e minimizar o contato com os estímulos nocivos. A dor inflamatória resulta basicamente da interação entre o tecido danificado e os neurônios sensoriais nociceptivos periféricos por meio da participação de mediadores inflamatórios (RIBEIRO et al., 2000; DUBIN; PATAPOUTIAN, 2010; GRASSI, 2011).

A dor neuropática, pode ser definida como dor resultante de lesão primária ou disfunção do SNC e periférico (HANSSON, 2005). Pode ser provocada por quaisquer lesões nas raízes e nervos periféricos, na medula espinhal, no tronco cerebral e no encéfalo. Os sinais e sintomas podem flutuar em intensidade com o tempo, suas principais características são a presença de dor espontânea ou dor provocada por estímulos não nocivos nos locais afetados, combinação paradoxal de

perda sensitiva e hiperalgesia na área dolorosa, dor paroxística e aumento gradual da dor com a estimulação repetitiva (NOGUCHI; OKUBO, 2011; GRASSI, 2011).

Epidemiologicamente, a dor pode ser considerada uma síndrome mundial, pois causa grande impacto à saúde dos indivíduos, aos serviços de saúde e à sociedade de forma geral (SMITH; MACFARLANE; TORRANGE, 2007). O tratamento da dor, especialmente a crônica, é limitado, geralmente envolvendo o uso de AINEs e às vezes de fármacos de ação central, como opióides, anticonvulsivantes ou antidepressivos (MARCHAND, 2008; KLEIN-JÚNIOR, 2011). O uso de tais medicamentos acarreta em uma série de efeitos adversos, além de sua baixa eficácia, o que muitas vezes acaba por reduzir a adesão ao tratamento.

Os produtos naturais ou derivados dos mesmos, historicamente, levaram à descoberta de muitos medicamentos clinicamente úteis na terapêutica atual (CRAGG; NEWMAN, 2013). Estes dados mostram que os produtos naturais são uma fonte valiosa na descoberta de novos padrões moleculares bioativos, e os desafios dos pesquisadores, portanto, é identificar novas moléculas, elucidar o seu mecanismo de ação e propor o seu uso terapêutico (BARREIRO; VIEGAS; BOLZANI, 2006).

3.6 Aspectos gerais relacionados ao câncer

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2014), o câncer pode ser definido como um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo.

A modificação no estilo de vida da população, destacando a adoção de hábitos de vida não saudáveis, é significativa no aumento de novos casos de câncer na população mundial (MATOS; PELLOSO; CARVALHO, 2010). Além disso, sua origem se dá por condições multifatoriais. Esses fatores causais podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar ou promover o câncer (INCA, 2014).

Os fatores externos em conjunto, equivalem 80 a 90% da incidência dos casos, sendo estes inerentes ao ambiente, caracterizando-se pelo estilo de vida, hábitos alimentares, inatividade física, tabagismo, etilismo, medicamentos, entre outros. Esses fatores conduzem não somente de forma direta ao câncer, como de

maneira indireta através de outras patologias associadas como, por exemplo, a obesidade (IKEMORI et al., 2003; BRENNAN et al., 2010).

Apesar da distribuição epidemiológica do câncer ser heterogênea, é considerado a primeira causa de mortalidade a nível mundial. No Brasil, é a segunda maior causa de mortalidade (GARÓFOLO et al., 2004; GAZOLA; SCHIEFERDECKER, 2007). A estimativa aponta para o ano de 2015, a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos, sendo o câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (INCA, 2014).

Segundo Garófolo et al. (2004) no mundo percebe-se diferenças na incidência de casos de câncer, não se restringindo apenas à nível global, mas também está presente entre as regiões brasileiras, nas quais o Sul e Sudeste apresentam taxas mais elevadas de incidência perante o Norte e Nordeste, enquanto o Centro-Oeste possui valores intermediários (INCA, 2014). Tal distinção se deve aos fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer nas populações, pois as alterações fisiológicas da enfermidade são devidas a interações dos fatores de risco tanto endógenos quanto exógenos (IKEMORI et al., 2003; MATOS; PELLOSO; CARVALHO, 2010).

No Brasil, a distribuição dos diferentes tipos de câncer sugere uma transição epidemiológica em andamento (INCA, 2006). Guerra, Gallo e Mendonça (2005), ressaltam que o processo de transição epidemiológica, associado à transição nutricional, estabelecido no país, vem refletindo em novos casos oncológicos.

É nítido o aumento da prevalência de cânceres associados ao melhor nível socioeconômico (mama, próstata e cólon e reto), simultaneamente, temos taxas de incidência elevadas de tumores geralmente associados à pobreza (colo do útero, pênis, estômago e cavidade oral). Esta distribuição certamente resulta de exposição diferenciada a fatores ambientais relacionados ao processo de industrialização, como agentes químicos, físicos e biológicos, e das condições de vida, que variam de intensidade em função das desigualdades sociais (INCA, 2006).

O passo fundamental para o tratamento adequado do câncer é o diagnóstico precoce, incluindo oestadiamento, no qual se baseará o planejamento terapêutico. Os diagnósticos precoces, que incluem estratégias de rastreamento, aumentam a possibilidade de cura para alguns cânceres e reduzem a morbidade resultante da

doença e de seu tratamento. As metas são, principalmente, cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida. As principais modalidades de tratamento são a cirurgia e a radioterapia/quimioterapia (incluindo manipulação hormonal) (INCA, 2006; RODRIGUES, POLIDORI, 2012).

Os produtos naturais continuam sendo uma das principais fontes de substâncias ativas utilizadas clinicamente como quimioterápicos (CRAGG; NEWMAN, 2013). As plantas têm uma longa história de uso no tratamento de câncer. Na década de 60, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, promoveu, um programa de triagem em larga escala, na busca de quimioterápicos. Entre 1960 e 1982, foram testadas 35.000 plantas, dando origem a vários fármacos. Como consequência, mais de 60% dos agentes anticâncer utilizados hoje são provenientes de produtos naturais, incluindo plantas, microorganismos e organismos marinhos (CRAGG; NEWMAN, 2005; CRAGG; NEWMAN, 2013).

Um dos principais motivos que faz dos produtos naturais fontes ricas de compostos com potencial terapêutico é que grande parte deles são metabólitos secundários produzidos pelos organismos com a função de defesa, podendo ser tóxicos e, portanto, com potenciais antiproliferativos ou irritativos (CRAGG; GROTHAUS; NEWMAN, 2009). Campos et al. (2014), ressaltam que a busca de novas terapias anticâncer vem crescendo significativamente nas últimas décadas, e que inúmeras plantas brasileiras nativas e exóticas vêm sendo avaliadas a fim de descobrir o seu potencial anticancerígeno.

3.7 Aspectos gerais relacionados à atividade antimicrobiana

O uso inadequado ou abusivo de angentes antimicrobianos é o principal causador de microorganismos resistentes (POWERS, 2004).A resistência antimicrobiana tem causado vários problemas terapêuticos, visto que algumas bactérias apresentam resistência intrínseca à vários antimicrobianos e também sofrem mutações genéticas causando problemas ainda mais graves de resistências (BUSH, 2004). Powers (2004), ressalta que para o tratamento de uma doença infecciosa seja bem sucedido, deve-se primeiramente escolher o antimicrobiano adequado para o microorganismo causador da patologia.

Para o combate das infecções, especialmente frente aos microorganismos resistentes, deve-se fazer o uso de novas tecnologias para o desenvolvimento de

novos antimicrobianos mais eficazes que possibilitem a prospecção de novas classes de moléculas naturais e/ou sintéticas capazes de neutralizar ou de danificar o patógeno-alvo ao invés de inviabilizá-lo geneticamente, inibindo assim o desenvolvimento de resistência (GIBBONS, 2005; MELIM et al., 2013).

A resistência a agentes antimicrobianos é grave e preocupante e requer não somente o desenvolvimento de novas substâncias antimicrobianas, mas também novas abordagens para o tratamento de infecções bacterianas (doenças infecciosas) (GARBIN, 2011). Na era contemporânea o fenômeno da multirresistência dos microorganismos e da iminente ineficácia dos medicamentos utilizados na terapêutica convencional, tem remetido os pesquisadores a buscar novas alternativas de terapias mais eficientes e com menos efeitos colaterais (PAVANELLI; GARCIA, 2013).

O avanço da ciência farmacêutica levou ao surgimento de diversos antimicrobianos, com espectro de ação cada vez mais amplo (PAVANELLI; GARCIA, 2013). Pesquisas com plantas têm comprovado seu potencial antimicrobiano no tratamento de várias doenças infecciosas.Isso faz com que as pesquisas sobre a atividade antimicrobiana, mecanismo de ação e potenciais de usos sejam recuperadas (LIMA et al., 2006). As doenças infecciosas quando tratadas com plantas medicinais, apresentam uma diminuição de efeitos colaterais quando comparados com antimicrobianos sintéticos (BELLA CRUZ et al., 2010).

A atividade antimicrobiana apresentada por medicamentos vegetais pode ser, geralmente, em função da presença de taninos (SCALBERT, 1991), flavonoides (CUSHNIE; LAMB, 2006), terpenos (POPOVA et al., 2009), saponinas (THANIGAIARASSU; KANNABIRAN; KHANNA, 2009) e ou alcaloides (DENG et al., 2011). O processo enzimático responsável pela síntese dos compostos bioativos é altamente especializado e complexo, utiliza várias enzimas que possibilitam a biossíntese de metabólitos com atividade antimicrobiana, antifúngica e antiparasitária. Dessa forma, muitos dos princípios ativos utilizados farmacologicamente, são na verdade compostos tóxicos, cujas funções são de defesa contra a predação de determinados organismos (SILVA et al., 2009).

Uma vez que as plantas medicinais produzem uma variedade de substâncias, fazem-se necessárias pesquisas de triagem sobre a atividade antimicrobiana, mecanismo de ação e potenciais de usos, a fim, de identificar compostos candidatos para o dessenvolvimento de novos antibióticos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

As plantas frutíferas foram selecionadas para o trabalho devido ao uso popular na região de Santa Catarina, epor algumas já serem domesticadas e cultivadas para o consumo *in natura*.

O presente trabalho foi desenvolvido em diferentes etapas, conforme descrito. O estudo dacaracterização fitoquímica das plantas frutíferas silvestres para o isolamento e identificação dos principais princípios ativos, estudo *in vitro* (atividade antimicrobiana e antiproliferativa) e *in vivo* (atividade antinociceptiva e gastroprotetora) com extratos brutos metanólicos de algumas partes das 14 plantas frutíferas selecionadas: *Abuta selloana*, *Campomanesia reitziana*, *Cyphomandra betacea, Eugenia brasiliensis*, *Eugenia mattosii, Inga vera*, *Marlierea tomentosa*, *Myrcianthes pungens*, *Monstera deliciosa*, *Morus nigra, Opuntia fícus-indica, Plinia edulis, Rubus niveus e Solanum muricatum*.

4.1 Obtenção das plantas frutíferas

A Tabela 01 apresenta as plantas frutíferas silvestres selecionadas para o trabalho, a identificação em relação ao nome científico e popular, família e origem, n° da exsicata, local e data de coleta, bem como, as partes utilizadas para a preparação dos extratos.

As espécies foram identificadas/autenticadas pelo Prof. Oscar B. Iza (UNIVALI), e as exsicatas encontram-se depositadas no Herbário Barbosa Rodrigues no município de Itajaí – SC.

Tabela 01. Identificação das plantas frutíferas silvestres selecionadas.

Foto	Nome Científico	Nomes Populares	Família/ Origem	N° Exsicata	Local/Data Coleta	Partes Utilizadas
	Abuta selloana (Benth.) Eichler	Abuta, baga-de-caboclo, pitomba-de-cipó	Menisperma-ceae Nativa – endêmica do Brasil	V.C. Filho 92	Marjor Gercíno/SC 09/09/12	Fruto inteiro Casca Semente Polpa Galhos Folhas
	Campoma-nesia reitziana D. Legrand	Guabiroba Guavirova Guabiroba-morango	Myrtaceae Nativa – endêmica do Brasil	V.C. Filho 95	Itajaí/SC 16/10/12	Fruto inteiro
	Cyphoman-dra betacea	Tomate de Árbol	Solanaceae Naturalizada-não endêmica do Brasil	V.C. Filho 107	Itajaí/SC 13/11/12	Fruto inteiro Casca Polpa
	Eugenia brasiliensis Lam.	Grumixama	Myrtaceae Nativa – endêmica do Brasil	V.C. Filho 110	Camboriú/ SC 12/12/12	Polpa e Casca Semente
	Eugenia mattosii D. Legrand	Cerejinha	Myrtaceae Nativa – endêmica do Brasil	V.C. Filho 94	Itajaí/SC 11/09/12	Fruto inteiro
	Inga vera Willd	Ingá-banana	Fabaceae Subfamília Mimosoideae Nativa – não endêmica do Brasil	V.C. Filho 114	Itajaí/SC 05/02/13	Polpa Semente Casca
	Marlierea tomentosa Camb.	Guaparanga, garapuruva, garapuruna	Myrtaceae Nativa – endêmica do Brasil	V.C. Filho 98	Camboriú/SC 29/10/12	Polpa (fruta madura) Semente (fruta madura) Casca (fruta madura) Polpa (fruta semi-madura) Semente (fruta semi-madura) Casca (fruta semi-madura) Polpa e Casca (fruta verde) Semente (fruta verde) Galhos Folhas

Continuação...

Foto	*Nome Científico*	Nomes Populares	Família/ Origem	N° Exsicata	Local/Data Coleta	Partes Utilizadas
	Myrcianthes pungens (O. Berg) D. Legrand	Guabijú Guabiroba-açú Guabijú-açú Ibariú Ibaviú	Myrtaceae Nativa – não endêmica do Brasil	V.C. Filho 152	Urussanga/ SC 05/12/13	Fruto inteiro Polpa Casca Semente Galhos Folhas
	Monstera deliciosa Liebm.*	Abacaxi-do-mato, Banana-do-mato, Costela de Adão	Araceae	V.C. Filho 119	Itajaí/SC 19/02/13	Polpa Casca
	*Morus nigra**	Amora Preta, Mulberry	Moraceae	V.C. Filho 96	Itajaí/SC 02/10/12	Fruto inteiro
	Opuntia fícus-indica	Figo da Índia	Cactaceae Naturalizada-não endêmica do Brasil	V.C. Filho 123	Itajaí/SC 26/03/13	Polpa Casca
	Plinia edulis (Vell.) Sobral	Cambucá	Myrtaceae Nativa – endêmica do Brasil	V.C. Filho 121	Camboriú/SC 23/03/13	Polpa Semente Casca
	Rubus niveus Thunb.*	Framboesa negra	Rosaceae	V.C. Filho 101	Itajaí/SC 30/10/12	Fruto inteiro
	Solanum muricatum Aiton*	Meloncito, Melão-dos-Andes, Pepino doce	Solanaceae	V.C. Filho 78	Itajaí/SC 30/08/12	Fruto inteiro

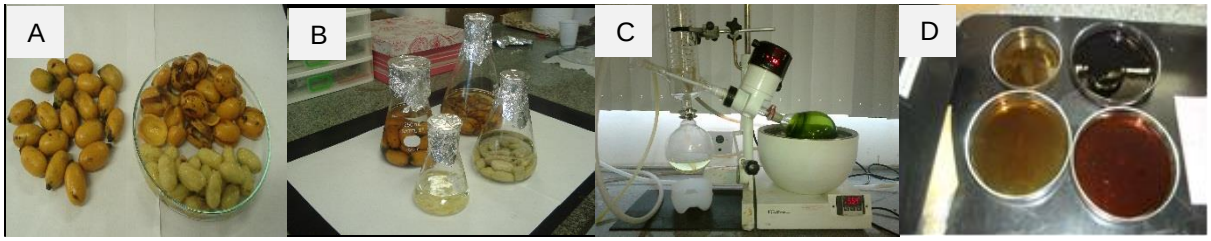
* Dados não encontrados na Lista de Espécies da Flora do Brasil (2015).

4.2 Análise fitoquímica

Os extratos das espécies descritas na Tabela 1 foram preparados no Laboratório de Fitoquímica do Curso de Farmácia da UNIVALI. As diferentes partes das plantas frutíferas frescas foram separadas levando em consideração suas características e quantidades, picadas manualmente e submetidas separadamente a um processo de maceração com metanol, a temperatura ambiente por um período de uma semana, em vidraria vedada e ao abrigo da luz. Após filtração, o solvente foi removido por destilação em rotaevaporador sob pressão reduzida com temperaturas entre 45° a 50° C. Este processo foi realizado para cada parte das plantas frutíferas selecionadas (Figura 19). As folhas e os galhos de *A. selloana, M. tomentosa e M.*

pungens, foram secos, triturados manualmente e posteriormente submetidos separadamente ao processo de maceração com metanol conforme descrito acima. Os extratos obtidos foram denominados de extrato metanólico bruto (EMB) (CECHINEL-FILHO; YUNES, 1998).

Figura 19. Foto ilustrativa do fruto inteiro e separado (A) de *Abuta selloana*, separados e em maceração (B) por sete dias, do processo de evaporação do solvente (C) e do EMB (D).



Fonte: Fotos Autor.

Alíquotas dos extratos metanólicos foram inicialmente analisadas por meio de cromatografia em camada delgada (CCD), na tentativa de estabelecer o perfil fitoquímico das diferentes partes das plantas frutíferas. As amostras foram eluídas com diferentes sistemas de solventes, utilizando mesmo volume e concentração, com aumento gradual de polaridade, para melhor resolução e perfil cromatográfico. Foram utilizados os seguintes solventes: hexano (Hex), acetato de etila (AE) e/ou acetona (Ac), clorofórmio ($CHCl_3$), diclorometano (DCM), e metanol (MeOH). Para a realização da triagem fitoquímica, as diferentes classes de compostos foram reveladas com reagentes específicos como: anisaldeído sulfúrico para identificar terpenos e esteroides; cloreto férrico para compostos fenólicos; hidróxido de potássio para cumarinas; dragendorff para alcaloides; entre outros (UGAZ, 1994).

4.3 Identificação dos compostos

Para elucidar e caracterizar quimicamente os compostos purificados foram utilizadas técnicas espectroscópicas e cromatográficas usuais como, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN-^{1}H) e Carbono 13 (RMN-^{13}C), Espectrometria de Massas, Cromatografia em Camada delgada (CCD), Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectro de Massas (CG-MS) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), (MALHEIROS et al., 2010), conforme necessário

para a determinação ou confirmação estrutural dos mesmos. Todos disponíveis no Curso de Farmácia/PPGCF da UNIVALI.

Os escpetros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram realizados por Pedro Pablo Perez Netto no espectrômetro BRUCKERAC-300F MHz, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o próprio solvente. Os deslocamentos químicos foram registrados em valores adimencionaisδ (ppm).

A avaliação dos espectros obtidos das substâncias isoladas foram acompanhadas com o auxílio de tabelas que indicam deslocamentos químicos para hidrogênios e carbonos em comparação com trabalhos encontrados na literatura ou amostras autênticas. Algumas análises foram supervisionadas pelo Professor Dr. Franco Delle Monache da Universidade de La Sapienza, Roma (Itália) e/ou pelo Professor Dr. Arturo San Feliciano da Universidad de Salamanca, Salamanca (Espanha).

Para as CCD's foram utilizadas cromatofolhas de sílica gel PF_{254} Sigma, utilizando eluentes conforme cada série de compostos. Os solventes utilizados foram adquiridos comercialmente da Aldrich, Merck, etc. Os "spots" foram visualizados através de luz UV de ondas curtas.

Para fazer o CG-MS foi utilizado o cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas da marca Shimadzu (Japão) modelo GCMS - QP2010S, apresentando interface acoplada a um computador para controle e aquisição de dados com sistema de amostragem automatizada. A coluna utilizada foi da marca Marca DB-1 (USA): 0,25 mm (d.i.) x 30 m (comprimento), espessura do filme 0,25 µm de 100% de dimetil polisiloxano, com volume de injeção de 1,0 µL (injetor modo Splitless - razão do split 40,0:1 a 300˚C). O eluente foi o gás hélio (0,79 mL/min) e a temperatura inicial foi 80 ˚C e permaneceu desta maneira por 1 min, quando foi elevada até 200 ˚C a uma velocidade de 25 ˚C /min, logo após a 10 ˚C /min até 230 ˚C, em seguida 20 ˚C /min até 310 ficando por 10 min. O detector MS – razão m/z com scan 40 a 450 D foi utilizado e as análises dos espectros de massas foram feitos por comparação aos espectros encontrados na biblioteca NIST 8.0. Estas análises foram realizadas pelo Prof. Theodoro Marcel Wagner da UNIVALI.

Para a análise por CLAE, foi utilizado o cromatógrafo líquido da Shimadzu® LC-20AT, acoplado a foto detector por arranjo de diodos SPD-M20A, a um amostrador automático SIL-20AHT e software LC-Solution®, utilizado para registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. As amostras foram diluídas em

metanol a 1 mg/mL, e filtradas com filtro de membrana de 0,45 mm de celulose regenerada. As injeções da amostra (10 µL) foram realizadas em coluna C18 SunFire (Waters, USA) 100 x 2,1 mm, com partículas de 3,5 µm condicionada a 30 °C. A fase móvel consistiu em água ultrapura (A), MeOH (B) e acetonitrila (C) e a separação foi realizada utilizando um sistema de gradiente, iniciando com 18% de C e após 17 minutos 90%, mantendo sempre 2% de B. A fáse móvel retornou à sua composição inicial após 5 minutos, permanecendo por 6 minutos. O fluxo foi de 0,5 mL/min. As análises foram monitorizadas a 200 nm. Todos os solventes utilizados foram de grau CLAE.

Para a análise por injeçãodireta da amostra no detector de massas (DIMS) foi utilizado detector de massas (HP 6890) com modo SCAN com razão m/z de 30 a 650 Da; interface: temperatura de 250 ^{o}C; sonda DI: iniciou a temperatura ambiente e a velocidade de aquecimento foi de 40 ^{o}C/min até 80 ^{o}C, em seguida a velocidade foi de 80 ^{o}C/min até 350 ^{o}C e permaneceu a esta temperatura durante 7 min. As análises foram realizadas também pelo Prof. Theodoro Marcel Wagner da UNIVALI.

4.4 Testes farmacológicos

Após triagem fitoquímica, deu-se início aos testes farmacológicos, envolvendo os testes para as atividades antinociceptiva, gastroprotetora, antimicrobiana e antiproliferativa.

Os estudos *in vivo* foram realizados seguindo as normas e cuidados de bem estar e biossegurança na experimentação, conforme descritas na Lei n. 11.794, de 8 de outubro de 2008, e de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório. Os experimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no uso de Animais (CEUA-UNIVALI), e aprovado sob parecer 005/14.

Para os ensaios farmacológicos foram utilizados camundongos fêmeas ou machos de linhagem *Swiss*, com 2 a 3 meses de idade, pesando entre 20-35g, provenientes do Biotério Central da UNIVALI, Campus I, Itajaí-SC. Os animais foram mantidos até os experimentos em caixas de polipropileno com enriquecimento ambiental, em sala com controle de temperatura (22-25 ºC), umidade constante (60%) e ciclos controlados (claro/escuro 12 horas cada), tendo ração e água *ad libitum*. Todos os experimentos foram realizados deacordo com os Princípios Éticos

de Experimentação Animal recomendados pela Sociedade Brasileira deCiência em Animais de Laboratório (SBCAL).

4.4.1 Atividade antinociceptiva

Os experimentos farmacológicos envolvendo a atividade antinociceptiva foram realizados pelas acadêmicas Bruna Hawerroth, Amanda Maffezzolli Deischmann Karla Capistrano sob orientação da professora Dra. Fátima de Campos Buzzi do curso de Farmácia vinculadas ao NIQFAR/CCS/UNIVALI.

Modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Para a triagem de atividade antinociceptiva, os camundongos machos (n=6) foram tratados com EMB ou substâncias isoladas administradas pela via intraperitoneal (i.p.) na dose de 10 mg/Kg ou doses inferiores, 30 minutos antes do teste, e na dose de 100 mg/Kg quando administrados pela via oral, uma hora antes do teste.

Na sequencia foi administrado o ácido acético 0,6 % (v/v), dissolvido em NaCl 0,9% (p/v) numa dose de 0,15 mL/10 g de peso,e as contorções abdominais foram contadas acumulativamente durante vinte minutos.

Basicamente as contorções abdominais consistem na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão de uma das patas posteriores (COLLIER et al., 1968; SOUZA et al., 2003). Os resultados foram apresentados como porcentagem de inibição de analgesia, calculado como redução do número de contorções entre animais controle e pré-tratados com os EMB ou as substâncias isoladas (COLLIER et al., 1968; SOUZA et al., 2003).

Modelo de dor induzida pela formalina

Para os EMB ou substâncias isoladas selecionadas, os camundongos machos (n=6) foram tratados em doses de 10 mg/kg ou inferiores, 30 minutos antes de iniciar o teste. Neste, os animais receberam via intraplantar 20 µL de solução formalina a 2,5% (resultante da diluição de formaldeído 0,92% em tampão fosfato), e

foram imediatamente colocados sob um funil de vidro invertido ao lado de um espelho para auxiliar na observação, onde foi registrada durante os 5 minutos iniciais a dor de origem neurogênica, expressa pelo tempo gasto com o comportamento de lamber ou morder a pata injetada. Após 10 minutos ocorre o início da segunda fase do processo doloroso, durante o qual foi observada a dor inflamatória durante 15 minutos (HUNSKAAR; FASMER; HOLE, 1985).

Após o experimento os animais foram sacrificados por deslocamento cervicais, e ambas as patas (uma injetada e outra não) foram seccionadas na posição tíbio-tarsal e pesadas em balança analítica para verificação do efeito anti-edematogênico sendo considerado como índice de edema a diferença de peso da pata injetada com a pata que não foi injetada.

4.4.2 Atividade gastroprotetora

Os experimentos farmacológicosenvolvendo a atividade gastroprotetora foram realizados, sob orientação do professor Dr. Sérgio Faloni de Andrade e acompanhamento da doutoranda Roseane Leandra da Rosa vinculados ao NIQFAR/PPGCF/UNIVALI.

Para avaliação da atividade gastroprotetora foram utilizados modelos que mimetizam distúrbios gástricos em humanos, baseados em alguns fatores etiológicos da doença, como por exemplo, o aumento da acidez gástrica, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e uso abusivo de bebidas alcoólicas. Cada experimento contou com seus respectivos controles positivo (cimetidina) e negativo (veículo – água destilada), dependendo da necessidade de cada modelo.

Modelo de úlcera aguda induzida por etanol/HCl

O modelo utilizado foi descrito por Mizui e Doteuchi (1983), com algumas modificações. Os camundongos (fêmeas) foram submetidos a jejum de 12 (doze) horas e após esse período, divididos em diferentes grupos (n=6), os quais foram pré-tratados por via oral com: cimetidina (controle positivo – 100 mg/kg); veículo (controle negativo – água destilada) e extratos metanólicos das plantas frutíferas silvestres nas doses de 250 mg/kg.

Após uma hora de tratamento, foi administrado por via oral a todos os animais, 0,1 mL/10 g (peso animal) de uma solução de EtOH/HCl (60%/0,3 M) (agente lesivo). Uma hora após a administração do agente lesivo, os animais foram eutanaziados por deslocamento cervical, e em seguida, os estômagos foram retirados e abertos ao longo da curvatura maior e esticados em placas de vidro duplo. As imagens foram digitalizadas e analisadas por programa de computador de análise de imagens EARP, a fim de determinar o número de lesões e o seu tamanho.

Modelo de úlcera aguda induzida por anti-inflamatório não-esteroidal

O modelo utilizado foi descrito por Rainsford (1980), com algumas modificações. Após 12 (doze) horas de jejum, os camundongos (fêmeas) foram divididos em diferentes grupos (n=6) e pré-tratados por via oral com cimetidina (controle positivo – 100 mg/kg), veículo (controle negativo – água destilada) e extratos metanólicos das plantas frutíferas silvestres nas doses de 250 mg/kg.

Após uma hora da administração do tratamento, os animais receberam 100 mg/kg de indometacina via oral (v.o.).

Passadas 6 (seis) horas da administração de indometacina os animais foram eutanaziados por deslocamento cervical e os estômagos retirados e abertos ao longo da grande curvatura e esticados em placa de vidro duplo. As imagens foram digitalizadas e analisadas por *software* de análise de imagens EARP, a fim de determinar o número de lesões e o tamanho destas.

4.4.3 Atividade antimicrobiana

Os experimentos microbiológicosenvolvendo a atividade antimicrobiana foram realizados pela acadêmica Marcelly dos Santos Boera sob a orientação do professor Dr. Alexander Bella Cruz do curso de Biomedicina, vinculados ao NIQFAR/CCS/UNIVALI.

Foram utilizadas como cepas padrões as bactérias Gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P) e Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 11775), além da levedura *Candida albicans* (ATCC10231).

Cada bactéria foi transferida do meio de manutenção para o meio ágar Mueller-Hinton (MERCK) e incubada a 37 ºC por 18-24 horas, para a ativação da respectiva cultura.

Após ativação, foram selecionadas de 4 a 5 colônias da bacteria e estas foram transferidas para tubo de ensaio com 5mL de solução NaCl 0,86% estéril, seguidas de homogeneização em agitador de tudos por 15 segundos. A densidade empregada como branco. Quando necessário, se fez a diluição para alcançar a concentração desejada de aproximadamente 1,5 x 10^8 células/mL, compatível com a escala 0,5 de MacFarland. Foi inoculado em cada frasco contendo meio de cultivo e amostra, uma alçada calibrada de 1 µL resultando em concentração final de aproximadamente 1,5 x 10^5 células.

Para o preparo dos inóculos de fungos leveduriformes foi utilizado a levedura *Candida albicans*. Esta foi cultivada em ágar Sabouraud dextrosado, pelo menos duas vezes, para assegurar viabilidade das culturas jovens de 24 e 48 horas a 37 C. Posteriormente foram selecionadas de 4 a 5 colônias de leveduras, com aproximadamente 1 mm de diâmetro, as quais foram suspensas em 5 mL de NaCl 0,85% estéril e homogeneizadas em agitador de tubos por 15 segundos. A densidade do inóculo foi ajustada, por espectrofotometria a 520 nm para a obtenção de transmitância equivalente a 95% e como branco, foi utilizado água destilada estéril ajustando-se a transmitância para 100%. Em cada frasco contendo meio de cultivo e amostra, foi inoculado uma alçada calibrada de 1 µL resultando em concentração final entre 1-5 x 10 6 células/mL, como descrito por Espinel-Ingroff e Pfaller (1995).

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

O método constitui em se preparar diluições da amostra dos extratos metanólicos em meios de cultivo sólido ou líquido, semear a bactéria ou fungo selecionados, e após incubação, verificar a menor concentração da amostra que inibiu o crescimento do micro-organismo ou fungo utilizado no ensaio.

Os valores da CIM foram determinados através da diluição dos componentes obtidos dos extratos das plantas frutíferas silvestres em ágar empregando a metodologia descrita por CLSI (2009) paras as bactérias e Espinel-Ingroff e Pfaller (1995) para a levedura, com adaptações. Os extratos metanólico foram dissolvidos

em solução de dimetisulfóxido (DMSO) e água destilada (4:6), e diluídos em séries de 10 frascos com capacidade para 5 mL em diferentes concentrações (1000 a 2 µg/mL). Em seguida, a cada frasco foi adicionado 1mL de meio agar Mueller-Hinton para as bactérias e 1mL de ágar Sabouraud dextrosado para a levedura, seguido de imediata homogeneização da mistura. Após a solidificação dos respectivos meios de cultura, os micro-organismos previamente ativados foram inoculados nas séries correspondentes. Posteriormente, foram incubados em estufa a 35ºC por 18 a 24 horas para o crescimento das bactérias, a 30ºC por 24 a 48 horas para os fungos leveduriforme.

Após esse período de incubação, foram realizadas leituras da CIM através da verificação visual do crescimento microbiano. Para a interpretação dos resultados foi considerado CIM a inibição total do crescimento microbiano.

Durante os testes foram utilizados controles, como os meios de cultura e solvente utilizado na solubilização do extrato, frações e compostos, a fim de verificar seu efeito sobre o micro-organismo. A concentração final de DMSO nos ensaios não excedeu 2%. A leitura dos resultados foi considerada válida somente quando houve crescimento microbiano nos controles. Foram utilizados como controles, antibióticos empregados na clinica, sendo para as bactérias, a amoxilina e para fungos o cetoconazol. Os ensaios foram repetidos três vezes.

4.4.4 Atividade antiproliferativa

Os experimentos envolvendo a atividade antiproliferativa foi realizada no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) na Universidade de Campinas (UNICAMP) através da Rede Iberoamericana de Investigação em Câncer (RIBECANCER/CYTED/CNPq), sob a supervisão do Professor Dr. João Ernesto de Carvalho e execução/acompanhamento da professora Dra Adriana Campos, da UNIVALI.

A triagem para atividade antiproliferativa *in vitro* foi avaliada em 4 linhagens de células neoplásicas humanas: U251 (glioma), MCF-7 (mama), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células).

A metodologia foi realizada conforme descrito por Vendramini-Costa (2012). As amostras (EMB de algumasdas plantas frutíferas) foram adicionadas nas concentrações de 0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL, (100 µL/poço) em triplicata, e

incubadas por 48 horas a 37 ºC em atmosfera de 5% de CO_2 e ambiente úmido. Como controle positivo foi utilizado o quimioterápico doxorrubicina, nas concentrações de 0,025; 0,25; 2,5 e 25 µg/mL (100 µL/poço) também em triplicata.Valores de inibição de 50% do crescimento celular (GI_{50}) foram calculados para avaliação da atividade antiproliferativa.

4.4.5 Análise estatística

Os resultados referentes à atividade antinociceptiva foram apresentados como média ± erro padrão da média, exceto a DI_{50} (dose que reduz a resposta para 50% em relação ao grupo controle), que foi apresentada como média geométrica acompanhada de seu respectivo limite de confiança em nível de 95%. As análises estatísticas dos resultados foram realizadas por meio de análise de variância seguida pelo teste de múltipla comparação utilizando-se o método de Dunnett, quando apropriado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como indicativos de significância. A DI_{50} foi estimada a partir de experimentos individuais em programa estatístico Graphpad Instat.

4.5 Isolamento dos compostos das plantas frutíferas selecionadas

Com base nos resultados obtidos da análise fitoquímica preliminar, os EMB dos frutos inteiros de *C. reitziana,* das folhas de *M. pungens* e das cascas de *P. edulis* mostraram melhor perfil fitoquímico. Considerando que as mesmas também apresentaram potencial significativo nos testes farmacológicos apresentados, estas foram selecionadas visando o isolamento e identificação dos possíveis princípios ativos presentes nessas espécies.

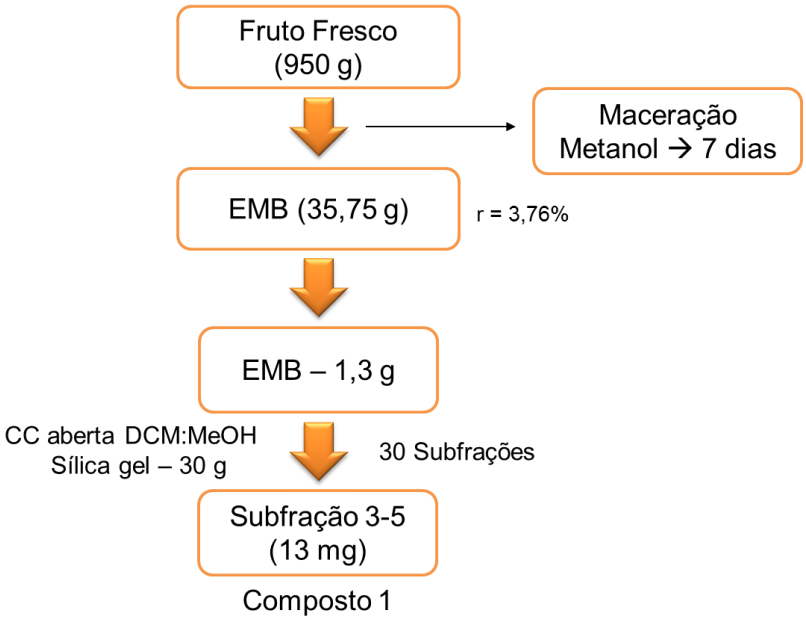
O isolamento dos compostos das espécies selecionadas foi realizado por meio de procedimentos cromatográficos convencionais, como a cromatografia em camada delgada (CCD), e a cromatografia em coluna (CC) na tentativa de isolar os possíveis compostos presentes nos frutos, e/ou outras partes dos frutos selecionados.

4.5.1 Campomanesia reitziana

Os frutos frescos (950 g) de*C. reitziana* foramcortados em pedaços pequenos e submetidos a extração por maceração com metanol à temperatura ambiente durante sete dias. Após filtração, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida em rotaevaporador com temperatura em aproximadamente 50 ^{o}C. O EMB (35,75 g) obtido teve um rendimento de 3,76%.

Visando o isolamento e a purificação dos possíveis princípios ativos presentes na espécie em estudo, 1,3 g do EMB foi submetido ao processo de Coluna Cromatográfica (CC) aberta (Ø 3,5 x 50 cm), tendo como fase estacionária sílica gel 60 (Merck) (30 g) de granulometria 70-230 mesh (0,063 - 0,20 mm), eluída com gradiente de $CHCl_3$e MeOH em polaridade crescente ($CHCl_3$:MeOH, 100mL - 95:5; 100 mL - 90:10; 100 mL - 85:15; 100 mL - 80:20; 100 mL - 70:30). Foram coletadas 30 subfrações de aproximadamente 10 mL cada. Posteriormente as subfrações foram analisadas por CCD e visualizadas em câmara de UV (254 nm), sendo reveladas com cloreto férrico. As mesmas foram reunidas quando exibiram o mesmo perfil cromatográfico, sendo que na subfração 3-5 foi observado um perfil cromatográfico sugestivo de um único composto, conforme demonstrado na Figura 20.

Figura 20. Fluxograma de operações realizadas para purificação do EMB do fruto de *Campomanesia reitziana.*



4.5.2 Myrcianthes pungens

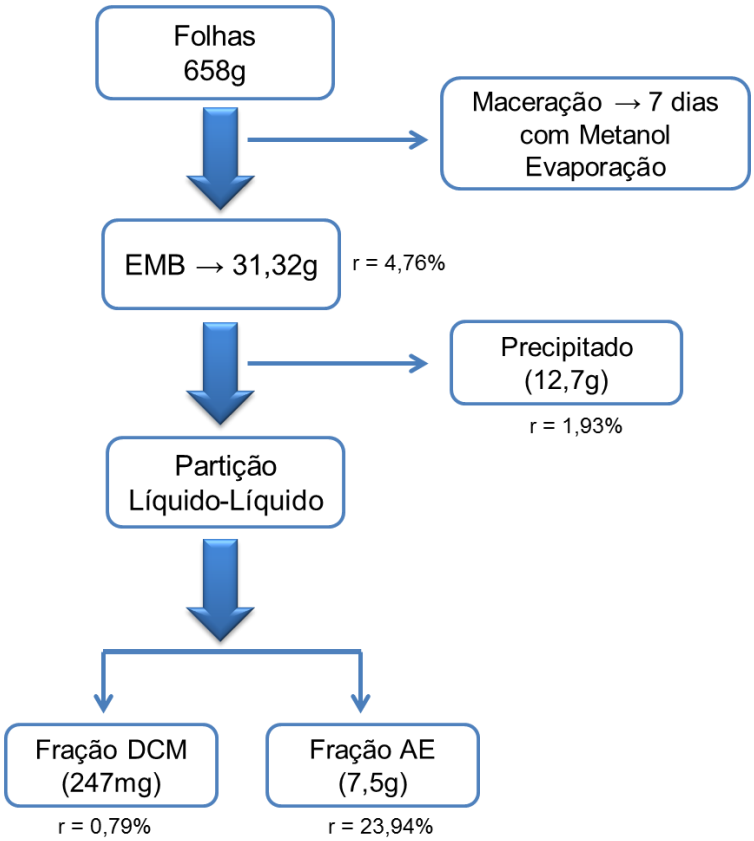
No primeiro momento aplanta frutífera foi separada de acordo com suas partes (fruto inteiro, polpa, semente, casca, galho e folha), para a extração dos compostos por maceração com metanol à temperatura ambiente durante sete dias. Após filtração, obteve-se o EMB das diferentes partes do fruto. O rendimento encontra-se natabela 02.

Para a análise fitoquímica (Tabela 03), foram submetidas às diferentes partes de*M. pungens*a CCD utilizando $CHCl_3$:MeOH (80:20) como fase móvel, revelando com cloreto férrico, e Hex:AE (80:20), revelando com anisaldeído sulfúrico com aquecimento de 100 ºC. Todas as amostras foram reveladas anteriormente em câmara de UV (254 nm).

Por apresentar melhor perfil fitoquímico, e interesse biológico optou-se por trabalhar com as folhas frescas (658g), sendo estas cortadas em pedaços pequenos com auxílio de uma tesoura, e submetidas a extração por maceração com metanol à temperatura ambiente durante sete dias. Após filtração, parte do solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida em rotaevaporador com controle de temperatura em aproximadamente 50 ^{o}C.

Após evaporação do solvente, o EMB foi mantido em refrigeração por 2 dias, formando um precipitado (12,7 g) com redimento de 1,93%. O restante do extrato (31,32 g – 4,76% de rendimento) foi resuspendido em uma mistura de MeOH:H_2O (50:50) e submetido a partição líquido-líquido, utilizando os solventes de polaridade crescente, DCM e AE, tendo como rendimento 0,79% (247 mg) e 23,94% (7,5 g) das frações DCM e AE, respectivamente (Figura 21).

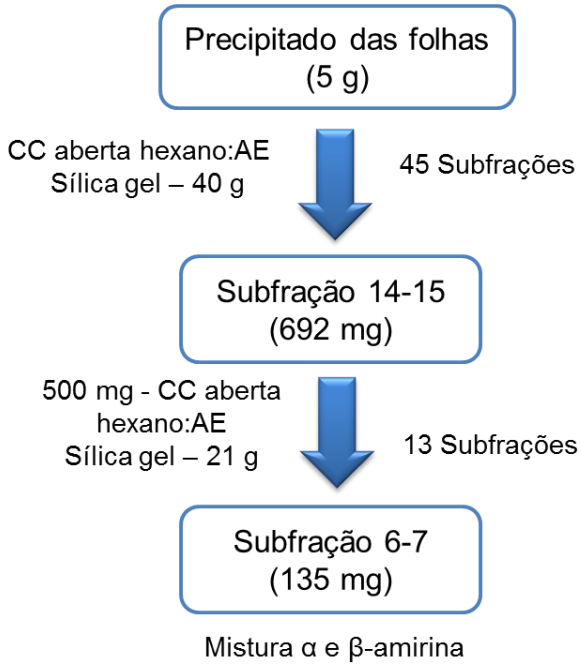
Figura 21. Fluxograma da obtenção das frações das folhas de *Myrcianthes pungens.*



Parte do precipitado das folhas (5g) de *M. pungens*, foi fracionado por CC aberta (Ø 4,0 x 50 cm), tendo como fase estacionária sílica gel 60 (Merck) (50 g) de granulometria 70-230 mesh (0,063 - 0,20 mm), eluída com sistema gradiente de Hex (150 mL – 100), Hex:AE (200 mL - 90:10; 200 mL - 80:20; 150 mL - 70:30; 100 mL - 50:50) e MeOH (100 mL - 100). Foram coletadas 45 subfrações de aproximadamente 10 mL cada. As subfrações foram analisadas por CCD, sendo visualizadas por UV (254nm) e por reação com anisaldeído sulfúrico com aquecimento a 100°C. As subfrações com perfil cromatográfico semelhante foram agrupadas.

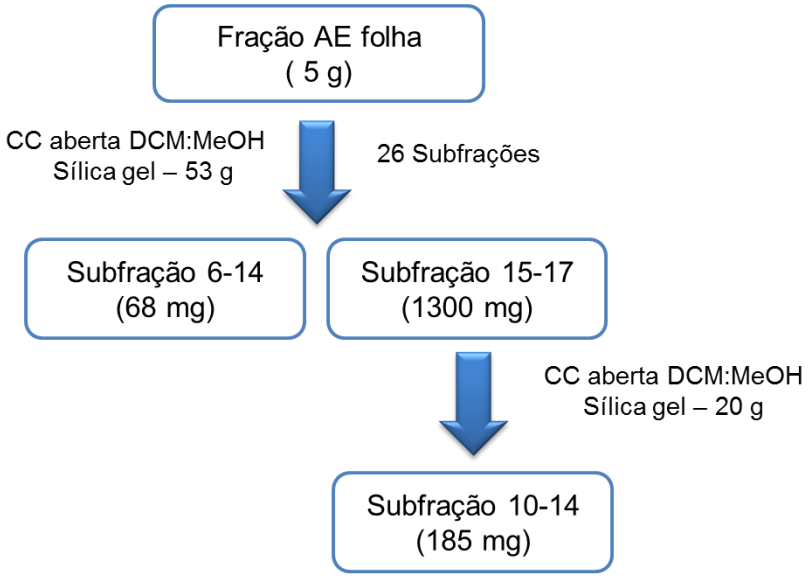
Visando o isolamento dos possíveis princípios ativos presentes na espécie em estudo, 500 mg da subfração 14-15 foram submetidos a uma nova CC aberta, eluída com Hex e AE (200 mL - 90:10). Deste processo foram coletadas 13 subfrações de aproximadamente 10 mL cada. As subfrações com perfil semelhante foram agrupadas, após CCD e um sólido foi obtido (135 mg) (Figura 22).

Figura 22. Fluxograma de operações realizadas para purificação do EMB do precipitado das folhas de *Myrcianthes pungens.*



Em um segundo momento do estudo, parte da fração AE (5 g) foi fracionada por CC (Ø4,0 x 50 cm), tendo como fase estacionária sílica gel 60 (50 g), eluída com gradiente de DCM:MeOH (300 mL - 90:10, 200 mL 80:20). Foram coletadas 26 subfrações de aproximadamente 10 mL cada. As subfrações foram analisadas por CCD e reunidas quando exibiram o mesmo perfil cromatográfico. Na subfração 6-14 (68 mg) foi verificado um perfil sugestivo de um único composto. A subfração 15-17 (1300 mg) por apresentar relativo grau de impureza, foi recromatografada utilizando-se um sistema de solvente DCM:MeOH. As subfrações analisadas novamente por CCD e na subfração 10-14 (185 mg) foi verificada evidências de um único composto (Figura 23).

Figura 23. Fluxograma de operações realizadas para purificação da fração AE das folhas de *Myrcianthes pungens.*



4.5.3 Plinia edulis

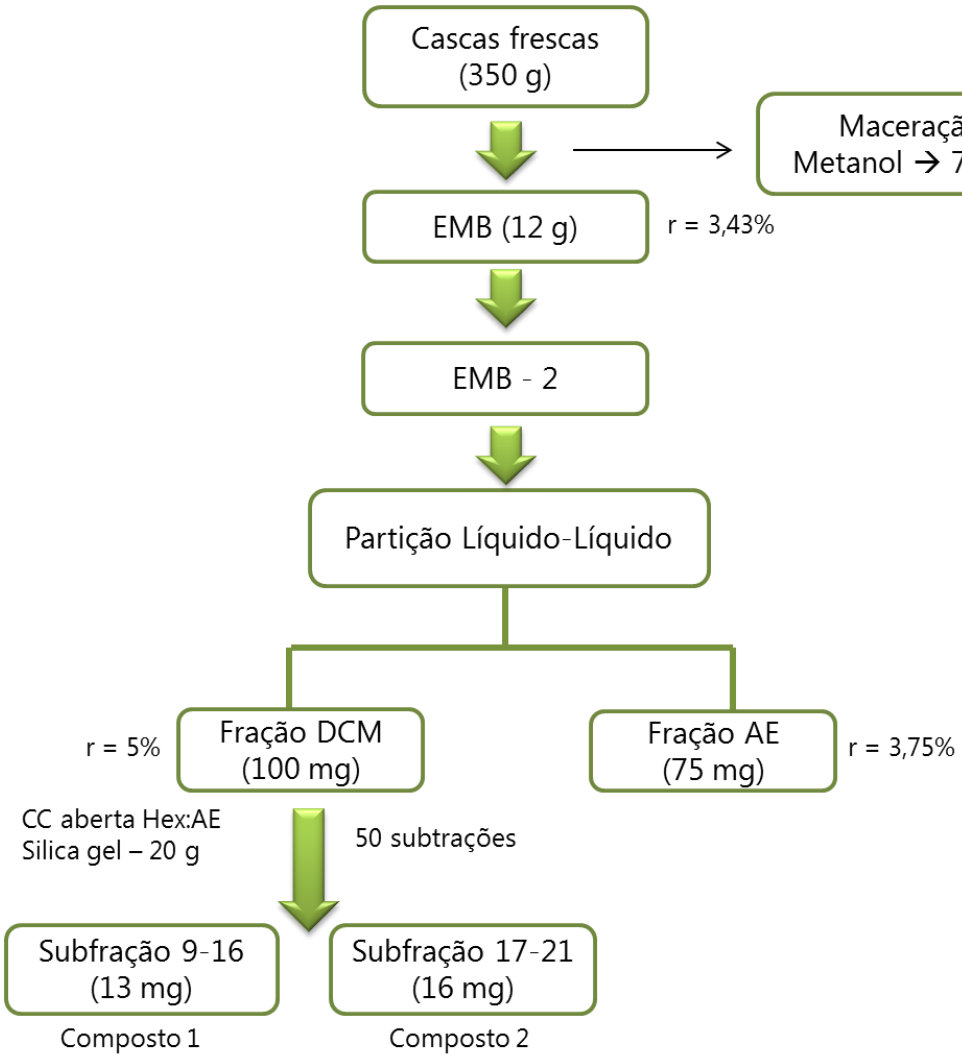
As cascas dos frutos frescos (350 g) de *Plinia edulis* foram cortadas em pedaços pequenos e submetidas ao processo de maceração com metanol à temperatura ambiente durante sete dias. Após filtração, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida em rotaevaporador com controle de temperatura em aproximadamente 50 ^{o}C. O rendimento foi de 3,43% do EMB (12g).

Visando o isolamento dos possíveis princípios ativos presentes nesta espécie, 2 g do EMB foi submetido a partição líquido-líquido, utilizando os solventes de polaridade crescente, DCM e AE, tendo como rendimento 5% (100 mg) e 3,75% (75 mg) das frações DCM e AE, respectivamente.

A fração DCM foi submetida ao processo de CC aberta (Ø 3,5 x 50 cm), tendo como fase estacionária sílica gel 60 (Merck) (40 g) de granulometria 70-230 mesh (0,063 - 0,20 mm), eluída com gradiente de Hex e AE em polaridade crescente (Hex:AE 200mL - 90:10; 100 mL - 80:20; 200 mL - 70:30). Foram coletadas 50 subfrações de aproximadamente 10 mL cada. Posteriormente as subfrações foram analisadas por CCD e visualizadas em UV (254 nm), sendo reveladas com anisaldeído sulfúricoaquecido a 100 °C. As subfrações coletadas foram reunidas

quando exibiram o mesmo perfil cromatográfico, sendo que na subfração 9-16 (13 mg) e na subfração 17-21 (16 mg) foi verificado perfil sugestivo de um único composto em cada (Figura 24).

Figura 24. Fluxograma de operações realizadas para purificação do EMB das cascas frescas de *Plinia edulis.*



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise fitoquímica

Os extratos obtidos das plantas frutíferas apresentaram, como esperado, rendimentos diferentes, devido ao processo de separação das partes ou na quantidade de solvente utilizado para a maceração, ou principalmente devido à produção dos próprios metabólitos primários e secundários pela planta.

Na Tabela 02 estão apresentados os rendimentos dos EMB expressos em percentual em relação a massa de frutos em gramas utilizados para preparação dos extratos.

Tabela 02. Rendimento dos EMB expresso em percentual em relação à massa das plantas frutíferas em gramas utilizadas para preparação dos extratos.

Nome Científico	EMB	Massa das plantas frutíferas (g)	Massa do extrato MeOH (g)	Rendimento (%)
Abuta selloana	Fruto inteiro	117,0	2,86	2,44
	Cascas	45,0	3,82	8,49
	Polpa	8,0	1,07	13,37
	Sementes	53,0	1,83	3,45
	Galhos	85,0	5,38	6,33
	Folhas	19,0	2,11	11,10
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	950,0	35,75	3,76
Cyphomandra betacea	Fruto inteiro	173,0	5,02	2,90
	Polpa	167,0	10,64	6,37
	Cascas	60,0	12,19	20,32
Eugenia brasiliensis	Polpa e casca	140,0	14,63	10,45
	Sementes	32,0	5,6	17,50
Eugenia mattosii	Fruto inteiro	144,0	7,76	5,38
Inga vera	Polpa	59,0	9,35	15,85
	Sementes	47,0	1,91	4,06
	Cascas	28,0	1,79	6,39

Continuação...

Nome Científico	BEM	Massa das plantas frutíferas (g)	Massa do extrato MeOH (g)	Rendimento (%)
Marlierea tomentosa	Polpa (madura)	173,0	9,31	5,38
	Sementes (madura)	120,0	4,77	3,98
	Cascas (madura)	220,0	9,91	4,50
	Polpa (fruta semi-madura)	81,0	3,30	4,07
	Sementes (fruta semi-madura)	117,0	2,78	2,38
	Casca (fruta semi-madura)	128,0	5,29	4,13
	Polpa e Casca (fruta verde)	141,0	3,37	2,39
	Semente (fruta verde)	76,0	2,63	3,46
	Galhos	180,0	5,80	3,22
	Folhas	143,0	6,72	4,70
Myrcianthes pungens	Fruto Inteiro	63,0	4,21	6,68
	Galhos	14,0	0,55	3,93
	Folhas	8,0	0,35	4,37
	Polpa	87,0	9,19	10,56
	Semente	22,0	1,1	5,00
	Casca	52,0	1,66	3,19
Monstera deliciosa	Polpa	181,0	17,53	9,68
	Casca	132,0	1,95	1,48
Morus nigra	Fruto inteiro	24,0	1,44	6,00
Opuntia fícus-indica	Polpa	132,0	11,36	8,60
	Casca	33,0	1,38	4,18
Plinia edulis	Polpa	150,0	4,80	3,2
	Casca	350,0	12	3,43
	Semente	26,0	1,34	5,15
Rubus niveus	Fruto inteiro	24,0	1,73	7,21
Solanum muricatum	Fruto inteiro	249,0	9,60	3,85

A investigação preliminar de constituintes químicos de uma planta possibilita o conhecimento prévio do extrato e indica a natureza das substâncias presentes (GOMES et al., 2011).

O resultado da triagem fitoquímica através da análise por CCD encontra-se apresentado na Tabela 03, indicando a presença ou ausência de diferentes classes de compostos bioativos presente nas plantas frutíferas silvestres selecionadas para o estudo.

Tabela 03. Avaliação por CCD utilizando reveladores seletivos para as classes de compostos esteroides/terpenos, compostos fenólicos, cumarinas e alcalóides nos EMB das plantas frutíferas silvestres selecionadas.

Plantas frutíferas	EMB	Esteróides / Terpenos	Compostos fenólicos	Cumarinas	Alcaloides
Abuta selloana	Fruto inteiro	+	+	-	-
	Sementes	+	+	-	-
	Cascas	-	+	-	-
	Polpa	+	+	-	-
	Galhos	+++	+++	+	+
	Folhas	+++	+++	+	++
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	+++	+++	+	-
Cyphomandra betacea	Fruto inteiro	-	-	-	-
	Polpa	-	-	-	-
	Cascas	-	-	-	-
Eugenia brasiliensis	Polpa e cascas	+	++	-	-
	Sementes	++	+++	-	-
Eugenia mattosii	Fruto inteiro	++	++	-	-
Inga vera	Polpa	-	+	-	-
	Sementes	+++	-	-	-
	Cascas	+	+	-	-
Marlierea tomentosa	Polpa (madura)	++	-	-	-
	Sementes(madura)	+++	-	-	-
	Cascas(madura)	+++	-	-	-
	Polpa (semi-madura)	+++	-	-	-
	Sementes (semi-madura)	+++	-	-	-
	Cascas (semi-madura)	+++	-	-	-

Continuação...

Plantas frutíferas	EMB	Esteróides / Terpenos	Compostos fenólicos	Cumarinas	Alcaloides
	Polpa e casca (fruta verde)	+++	-	-	-
	Sementes (fruta verde)	+++	-	-	-
	Galhos	+++	++	+	++
	Folhas	+++	+++	+++	+++
Myrcianthes pungens	Fruto inteiro	+	+	-	-
	Polpa	-	+	-	-
	Sementes	+++	+++	-	+
	Cascas	++	++	-	-
	Folhas	+++	+++	-	+
	Galhos	+++	-	-	-
Monstera deliciosa	Polpa	-	-	-	-
	Cascas	-	-	-	-
Morus nigra	Fruto inteiro	+	-	-	-
Opuntia fícus-indica	Polpa	-	+	-	-
	Cascas	-	-	-	-
Plinia edulis	Polpa	++	+	-	-
	Cascas	+++	+	+	-
	Sementes	++	+	-	-
Rubus niveus	Fruto inteiro	++	-	-	-
Solanum muricatum	Fruto inteiro	+	-	-	-

Legenda: (-) ausência de substância, (+) fraco (1 substância), (++) médio (2 a 3 substâncias), (+++) forte (acima de 3 substâncias).

Com base nos resultados obtidos da análise fitoquímica preliminar, o EMB dos galhos e folhas de *A. selloana* e *M. tomentosa,* dos frutos inteiro de *C. reitziana,* das folhas e sementes de *M. pungens* e das cascas de *P. edulis* mostraram melhor perfil fitoquímico considerando a quantidade de compostos e suas classes presentes.

5.2 Avaliação farmacológica

5.2.1 Atividade antinociceptiva

A triagem da atividade antinociceptiva foi realizada com todos os extratos das plantas frutíferas silvestres (Tabela 04), no modelo de contorções abdominais, para avaliar a nocicepção aguda, induzida pelo ácido acético 0,6%, administrado intraperitonealmente na dose de 10 mg/kg. Este modelo é empregado amplamente para análise da atividade antinociceptiva, e demonstra boa correlação com esta atividade observada em outros modelos pré-clínicos e clínicos (PADARATZ et al., 2009).

Este é um modelo de dor visceral, no qual o ácido acético causa uma resposta álgica que envolve a liberação intraperitoneal de muitos mediadores tais como neurotransmissores (histamina, acetilcolina) e neuromoduladores, cininas, substancia P e prostaglandinas. Estes mediadores aumentam a permeabilidade vascular, reduzem o limiar de nocicepção e estimulam os terminais nervosos das fibras nociceptivas (PINHEIRO et al., 2012, SOFIDIYA; AWOLESI, 2015).

Os resultados obtidos demonstraram que a administração i.p. dos extratos dos frutos foi capaz de produzir efeito antinociceptivo significativo na dose utilizada (10 mg/Kg). Isto sugere que os extratos tiveram um efeito antinociceptivo periférico que pode estar associado com a redução da liberação de mediadores inflamatórios dentro da cavidade peritoneal ou na ação direta do bloqueio dos receptores resultando em um efeito antinociceptivo (LOGANAYAKI; SIDDHURAJU; MANIAN, 2012; SOFIDIYA; AWOLESI, 2015). O maior efeito na dose avaliada foi do extrato da polpa de *O. fícus-indica,* com 97,80%, seguido das cascas de *P. edulis*, com 91,31% de inibição.

Como observado, dos 42 (quarenta e dois) EMB testados, 20 (vinte) demonstraram resultados acima de 50%, sendo eles: *A. selloana*, galhos (84,59%) e cascas (63,31%); *C. reitziana, fruto inteiro (59,0%), C. betacea*, polpa (56,35%) e cascas (55,14%); *I. vera*, polpa (65,71%), sementes (64,08%) e cascas (59,68%); *M. tomentosa,* semente madura (81,4), polpa semi-madura (71,7%), casca semi-madura (88,2%), polpa e casca verde (61,8%) e galhos (79,5%); *M. pungens*, fruto inteiro (84,13%), polpa (77,42%), cascas (65,50%), galhos (76,17%) e folhas (67,13%); *O. fícus-indica,* polpa (97,80%) e *P. edulis*, polpa (54,48%) e cascas (91,31%).

Comparando os valores obtidos, com alguns fármacos utilizados na terapêutica, como o ácido acetilsalicílico (AAS) e paracetamol (PAR) que apresentam valores de inibição de 35 e 38% respectivamente, na mesma dose de 10 mg/kg, os extratos avaliados foram bem mais efetivos.

Tabela 04. Atividade antinociceptiva dos extratos metanólico das plantas frutíferas silvestres

Plantas frutíferas	**Partes utilizadas (10 mg/Kg)**	**% Inibição AA ± SEM**
Ácido acetilsalicílico (AAS)	--	35 ± 2,0*
Paracetamol (PAR)	--	38 ± 1,0*
Abuta selloana	Polpa	47,22 ± 4,87**
	Cascas	63,31 ± 3,0**
	Galhos	84,59 ± 2,08**
	Folhas	37,76 ± 2,21**
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	59,0 ± 2,61**
Cyphomandra betacea	Fruto inteiro	40,21 ± 3,09**
	Polpa	56,35 ± 4,43**
	Cascas	55,14 ± 2,14**
Eugenia brasiliensis	Polpa e Cascas	46,69 ± 2,37**
	Sementes	34,34 ± 5,61**
Eugenia mattosii	Fruto inteiro	43,67 ± 3,17**
Inga vera	Polpa	65,71 ± 4,42**
	Cascas	59,68 ± 5,82**
	Sementes	64,08 ± 3,09**
Marlierea tomentosa	Polpa (madura)	45,5 ± 1,39**
	Cascas madura	47 ± 2,98**
	Sementes (madura)	81,4 ± 1,33**
	Polpa (semi-madura)	71,7 ± 2,69**
	Cascas (semi-madura)	88,2 ± 5,17**
	Sementes (semi-madura)	47,7 ± 4,07**
	Polpa e casca (fruta verde)	61,8 ± 4,14**
	Sementes (fruta verde)	34,6 ± 4,07ns
	Galhos	79,5 ± 2,49**
	Folhas	49,2 ± 5,6**

Continuação...

Plantas frutíferas	**Partes utilizadas (10 mg/Kg)**	% **Inibição AA** ± SEM
Myrcianthes pungens	Fruto inteiro	84,13 ± 3,5**
	Polpa	77,42 ± 4,02**
	Cascas	65,5 ± 3,78**
	Sementes	11,56 ± 2,82ns
	Folhas	67,07 ± 3,05**
	Galhos	76,17 ± 3,09**
Monstera deliciosa	Polpa	29,84 ± 6,61ns
	Cascas	40,61 ± 4,60**
Morus nigra	Fruto inteiro	29,51 ± 2,61**
Opuntia fícus-indica	Polpa	97,80 ± 0,3**
	Cascas	40,38 ± 3,3**
Plinia edulis	Polpa	54,48 ± 2,17**
	Cascas	91,31 ± 2,03**
	Sementes	35,17 ± 3,71**
Rubus niveus	Fruto inteiro	49,15 ± 3,17**
Solanum muricatum	Fruto inteiro	40,42 ± 2,27**

Legenda: Dose 10 mg/Kg, administrado intraperitoneal em camundongos (n = 6) machos *Swiss*. Asteriscos indicam diferenças significantes (*p<0.05 e **p<0.01) quando comparadas com o grupo controle.

A administração intraperitoneal do extrato metanólico de *O. fícus-indica*, promoveu significativo efeito antinociceptivo no teste de contorções abdominais induzido pelo ácido acético, o que pode ser atribuído a presença de diversos fitoconstituintes, tais como, compostos fenólicos, flavonoides, ácido ascórbico, carotenóides, betacianinas e betaxantinas, já descritos para o gênero (KUTI, 2004; STINTZING; CARLE, 2005; FEUGANG et al., 2006; CAYUPÁN; OCHOA; NAZARENO, 2011). A nível farmacológico já foram mencionadas propriedades antidiabética (FRATI-MUNARI et al., 1988), cicatrizante (PARK; CHUN, 2001), analgésica, antioxidante, anti-inflamatória (STINTZING; CARLE, 2005), anticancerigena (ZOU et al., 2005), antiulcerogênica (GALATI et al., 2003; ALIMI et al., 2010) e hepatoprotetora (ALIMI et al., 2012) para diferentes espécies de *Opuntia*.

5.2.2 Atividade gastroprotetora

Triagem das plantas frutíferas no modelo de indução de úlcera com etanol/HCl

A quantificação de lesões gástricas em camundongos e ratos é um método confiável e amplamente utilizado para avaliar atividade antiúlcera de substâncias

isoladas, extratos e frações de espécies vegetais com potencial atividade gastroprotetora (ALQASOUMI et al., 2009).

No primeiro ensaio para verificar a atividade gastroprotetora, foi realizado a administração de etanol, considerado um agente agressor por promover alteração na homeostase celular, desencadeando danos na mucosa gástrica e aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (ALBUQUERQUE et al., 2014).

Apesar de não representar fielmente a patologia humana, o modelo supracitado é comum na triagem de estudos de substâncias com atividade gastroprotetoras, pois fornece indicativos de possíveis mecanismos de ação destas, que podem estar associadas a efeitos antioxidantes e/ou anti-inflamatórias, redução da secreção ácida e produção de muco (SCHMASSMANN, 1998; LEMOS et al., 2011).

Na Tabela 05 estão listadas as espécies frutíferas silvestres pesquisadas e os resultados obtidos no experimento, por meio da área total lesada pelo etanol. Com excessão dos frutos inteiro de *M. pungens*, observou-se que os demais extratos das plantas frutíferas na dose de 250 mg/kg foram eficazes em diminuir lesões no estômago, ou seja, protetoras frente ao agente agressor (etanol), apresentando valores significativamente menores do que o controle negativo que recebeu apenas água destilada.

Tabela 05. Atividade antiulcerogênica dos extratos metanólico das diferentes partes das plantas frutíferas silvestres no modelo de úlcera gástrica aguda induzida por etanol/HCl.

Tratamento (v.o) EMB	**Partesutilizadas (250 mg/Kg)**	**Área Total Lesada (mm2)**
Controle Negativo	Veiculo (0,1 mL/Kg)	33,26 ± 2,29
Controle Positivo	Cimetidina (100 mg/Kg)	0,61 ± 0,75***
Abuta selloana	Polpa	2,85 ± 1,38***
	Cascas	6,33 ±1,82***
	Sementes	4,69 ± 1,49***
	Galhos	6,86 ± 2,35***
	Folhas	2,63 ± 1,14***
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	12,56 ± 0,82***

Continuação...

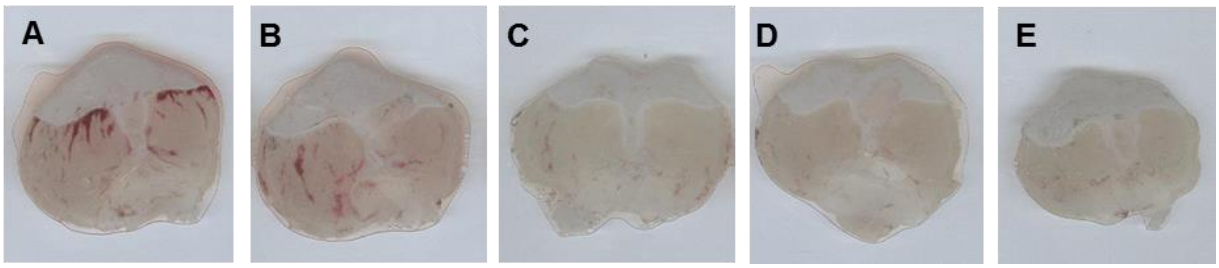
Tratamento (v.o) EMB	Partes utilizadas (250 mg/Kg)	Área Total Lesada (mm2)
Cyphomandra betacea	Fruto inteiro	1,94 ± 0,77***
	Polpa	3,00 ± 0,35***
	Cascas	10,25 ±2,02***
Eugenia brasiliensis	Polpa e Cascas	10,13 ± 2,80***
	Sementes	2,27 ± 0,71***
Eugenia sprengelli	Fruto inteiro	10,52 ± 4,07***
Inga vera	Polpa	1,97 ± 0,56***
	Cascas	10,33 ±1,21***
	Sementes	2,98 ± 1,63***
Marlierea tomentosa	Polpa (madura)	10,75 ± 2,09***
	Cascas (madura)	3,38 ± 2,06***
	Sementes (madura)	4,23 ± 1,94***
	Polpa (semi-madura)	4,40 ± 1,48***
	Cascas (semi-madura)	1,18 ± 0,25***
	Sementes (semi-madura)	1,06 ± 0,25***
	Polpa e casca (verde)	5,73 ± 2,28***
	Galhos	0,84 ± 0,25***
	Folhas	2,36 ± 0,53***
Myrcianthes pungens	Fruto inteiro	36,78 ± 2,94
	Polpa	4,95 ± 2,74***
	Cascas	8,86 ± 2,98***
	Sementes	9,21 ± 5,51***
	Folhas	0,78 ± 0,10***
	Galhos	17,14 ± 3,70***
Monstera deliciosa	Polpa	5,20 ± 0,86***
	Cascas	1,51 ± 0,70***
Morus nigra	Fruto inteiro	9,65 ± 2,08***
Opuntia fícus-indica	Polpa	8,80 ± 1,15***
	Cascas	2,59 ± 0,91***
Plinia edulis	Polpa	2,14 ±0,64***
	Cascas	2,11 ± 1,81***
	Sementes	2,21 ± 0,76***
Rubus niveus	Fruto inteiro	3,55 ± 0,75***
Solanum muricatum	Fruto inteiro	5,53 ± 0,77***

Legenda: Dose 250 mg/Kg, administrado via oral em camundongos (n = 6) fêmeas *Swiss*. Diferença significativa em relação ao grupo controle negativo (**p<0,01 - ***p<0,001), ANOVA, expressos como média ± Erro Padrão da Médica (EMP), seguido pelo teste de Bonferoni.

No modelo de lesão gástrica induzida por etanol, geralmente são constatadas extensas áreas hemorrágicas e de necrose na mucosa gástrica do grupo controle

negativo, comprovando a gastrotoxicidade desse agente, que promove danos teciduais resultantes de sua ação na mucosa e aumento na geração de EROs (MADALOSSO, 2011; ROZZA et al*.,* 2011). A Figura 25 apresenta as imagens de alguns estômagos de camundongos após a administração oral de cimetidina (100 mg/Kg) de alguns extratos das plantas frutíferas na dose de 250 mg/Kg.

Figura 25. Imagens dos estômagos de camundongos após indução de úlcera por etanol e tratamento com diferentes partes dos extratos metanólico das plantas frutíferas e cimetidina.



Legenda: Controle negativo (A); EMB do fruto inteiro de *M. pungens 2*50 mg/kg (B); EMB das cascas de *P. edulis* 250 mg/kg (C); EMB dos frutos inteiro de *C. reitziana* 250 mg/kg (D); controle positivo (cimetidina 100 mg/kg) (E).

Os resultados encontrados podem ser justificados pela presença de fitoconstituintes com potenciais atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Investigações anteriores realizadas pelo NIQFAR e outros grupos têm demonstrado que compostos fenólicos (principalmente flavonoides e chalconas), terpenos e esteroides, apresentam atividade antiúlcera, que é atribuída à ação antioxidante e atividade anti-inflamatória destes (KAHRAMAN et al., 2003; SOUSA et al., 2007; COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009; DONATINI et al., 2009; LEMOS et al., 2011; KLEIN-JÚNIOR et al., 2012; BASTING et al., 2014; BERTÉ et al., 2014).

Vários autores relatam significativa atividade gastroprotetora de diferentes compostos fenólicos, como as chalconas (NOWAKOWSKA, 2007; WANG et al., 2010; KLEIN-JÚNIOR et al., 2012), e a quercetina (FORMICA; REGELSON, 1995). Tais compostos apresentaram capacidade de proteção da mucosa gástrica no modelo de úlcera aguda induzida por etanol, cuja ação foi relacionada à sua propriedade antioxidante (MOTA et al., 2009). Coskun et al. (2004) observaram diminuição da peroxidação lipídica e aumento na atividade de enzimas antioxidantes (enzima superóxido dismutase (SOD); catalase (CAT) e enzimaglutationa peroxidase (GSH-Px), pela quercetina.

Navarrete, Trejo-Miranda e Reyes-Trejo (2002) relataram que o composto β-sitosterol, um esteroide, na dose de 100 mg/kg, via oral, inibiu significativamente a lesão gástrica induzida por etanol.

Também, estudos realizados com diferentes classes de terpenos indicam que estes apresentam atividade gastroprotetora em diferentes modelos de indução de úlcera gástrica, incluindo os modelos usados neste trabalho (BERTÉ et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2014).

Pinheiro et al. (2015) identificaram que o α–pineno, um monoterpeno, apresentou uma inibição significativa das lesões da mucosa gástrica induzida por etanol, que podem ser associadas, em parte, com um aumento da secreção de muco e redução da secreção de ácido clorídrico (HCl).

Triagem das plantas frutíferas no modelo de indução de úlcera com indometacina

No segundo modelo de triagem foi utilizado como agente agressor a indometacina, um AINE, que possui alto efeito ulcerogênico por inibir as ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), e consequentemente, diminuir a síntese de prostaglandinas (PGs) no tecido do estômago, resultando em ulceração (BASTING et al., 2014; PEREIRA; RIBEIRO; BARACHO, 2014).

Na Tabela 6, são apresentados os resultados das diferentes partes dos EMB das plantas frutíferas silvestres. Pode-se observar que todos os EMB, na dose de 250 mg/Kg foram eficientes, diminuindo as lesões na mucosa gástrica, ou seja, demonstrando efeito gastroprotetor frente ao agente agressor. Isso, também pode ser confirmado nas imagens dos estômagos lesionados (Figura 26).

Tabela 06. Atividade anticulcerogênica dos extratos metanólico das diferentes partes das plantas frutíferas silvestres no modelo de úlcera gástrica aguda induzida por indometacina.

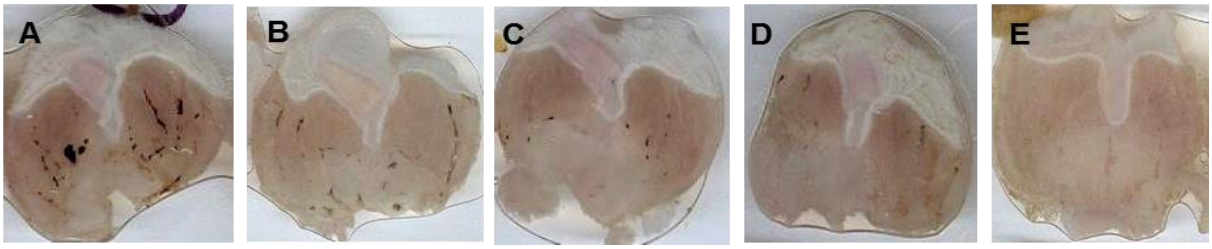
Tratamento (v.o) **EMB**	**Parte utilizadas** **(250 mg/Kg)**	**Área Total Lesada** **(mm2)**
Controle Negativo	Veiculo (0,1 mL/Kg)	6,60 ± 1,55
Controle Positivo	Cimetidina (100 mg/Kg)	0,61 ± 0,75***
Abuta selloana	Polpa	0,59 ± 0,36***
	Cascas	0,15 ± 0,09***
	Sementes	0,63 ± 0,40***
	Galhos	0,02 ± 0,02***
	Folhas	1,99 ± 0,80***
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	0,18 ± 0,13***
Cyphomandra betacea	Polpa	1,01 ± 0,34***
	Fruto inteiro	0,69 ± 0,17***
	Cascas	0,32 ± 0,14***
Eugenia brasiliensis	Polpa e Cascas	0,24 ± 0,09***
	Sementes	0,76 ± 0,05***
Eugenia mattosii	Fruto inteiro	3,70 ± 0,66**
Inga vera	Polpa	0,61 ± 0,24***
	Cascas	0,68 ± 0,35***
	Sementes	0,67 ± 0,28***
Marlierea tomentosa	Polpa madura	0,17 ± 0,15***
	Cascas madura	0,64 ± 0,33***
	Sementes madura	0,88 ± 0,16***
Marlierea tomentosa	Polpa (semi-madura)	0,29 ± 0,17***
	Cascas (semi-madura)	0,46 ± 0,09***
	Sementes (semi-madura)	0,53 ± 0,08***
	Polpa e casca (verde)	1,02 ± 0,15***
	Galhos	0,48 ± 0,27***
	Folhas	0,46 ± 0,20***
Myrcianthes pungens	Fruto inteiro	2,26 ± 0,24***
	Polpa	2,74 ± 0,44***
	Cascas	1,66 ± 0,54***
	Sementes	2,31 ± 0,72***
	Folhas	1,76 ± 0,27***
	Galhos	3,30 ± 0,61**

Continuação...

Tratamento (v.o) EMB	Parte utilizadas (250 mg/Kg)	Área Total Lesada (mm2)
Monstera deliciosa	Polpa	0,19 ± 0,11***
	Cascas	1,11 ± 0,30***
Morus nigra	Fruto inteiro	0,13 ± 0,11***
Opuntia fícus-indica	Polpa	1,87 ± 0,54***
	Cascas	0,07 ± 0,04***
Plinia edulis	Polpa	0,50 ± 0,24***
	Cascas	2,21 ± 0,67***
	Sementes	0,26 ± 0,23***
Rubus niveus	Fruto inteiro	0,38 ± 0,17***
Solanum muricatum	Fruto inteiro	0,34 ± 0,12***

Diferença significativa em relação ao grupo controle negativo (**p<0,01 - ***p<0,001), ANOVA, expressos como média ± Erro Padrão da Médica (EMP), seguido pelo teste de Bonferoni.

Figura 26. Imagens de estômagos de camundongos após indução de úlcera com indometacina e tratamento com diferentes partes dos extratos metanólico das plantas frutíferas e cimetidina.



Legenda: Controle negativo (A); EMB do fruto inteiro de *E. mattosii* 250 mg/kg (B); EMB dos galhos de *M. pungens* 250 mg/kg (C); EMB do fruto inteiro da *C. reitziana* 250 mg/kg (D); Controle positivo (cimetidina 100 mg/kg) (E).

A ação gastroprotetora observada no presente estudo pode estar relacionada à presença de flavonoides nas espécies vegetais. Estes têm se incluído nos efeitos antioxidantes, aumento da expressão das isoformas de COX e na síntese de PGs (ADHIKARY et al., 2011). Segundo Klein-Júnior e colaboradores (2012), os flavonoides também demonstraram atividade gastroprotetora no modelo de indução com indometacina, diminuindo as lesões gástricas causadas pelo AINE. Yan e colaboradores (2011), relatam ação gastroprotetora da quercetina, em diferentes modelos de úlcera gástrica, e descrevem que os mecanismos de ação envolvidos referem-se a indução da secreção de muco, a inibição da infiltração de neutrófilos para a mucosa gástrica e a inibição de citocinas pró-inflamatórias.

Os resultados obtidos na triagem, em ambos os modelos, demonstraram que os EMB de cada uma das partes das espécies vegetais estudadas, apresentaram ação gastroprotetora, permitindo sugerir que há fitoconstituintes presentes nos extratos, cujos mecanismos devem ser elucidados, mas possivelmente estão relacionados com a atividade anti-inflamatória, antioxidante e manutenção ou aumento de prostaglandinas favorecendo os mecanismos de proteção e reparo das lesões ulcerativas (HAMAISHI; KOJIMA; ITO, 2006; LEMOS et al., 2011).

5.2.3 Atividade antimicrobiana

Esta análise foi baseada na classificação indicada por Holetz et al. (2002) que estabelece os seguintes critérios: excelente atividade antimicrobiana – 10 a 100 µg/ml; boa - > 100 a 250 µg/ml; moderadamente ativos - >250 a 500 µg/ml e pouco ativos - >500 a 1000 µg/ml.

A atividade antimicrobiana foi verificada frente a agentes patogênicos como: *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli,* e o fungo *Candida albicans.* Como pode ser observado na Tabela 07, o extrato da polpa madura (CIM de 62,5 µg/mL) de *M. tomentosa* pode ser classificado com excelente atividade antimicrobiana contra a bactéria *S. aureus*; e o extrato das sementes (CIM de 125 µg/mL) de *P. edulis* com boa atividade. Já o extrato dos galhos de *M. tomentosa* e as sementes de *E. brasiliensis*, e de *M. pungens* (CIM de 500 µg/mL, respectivamente) são classificados com moderada atividade contra a bactéria *S. aureus*. E o extrato das cascas de *A. selloana* (CIM de 1000 µg/mL) com fraca atividade para *S. aureus.* Os demais extratos das plantas frutíferas silvestres testadas apresentam-se como inativos por exibirem valores superiores a 1000 µg/mL.

Tabela 07. Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos metanólico das plantas frutíferas silvestres frente às bactérias e fungo testados.

Plantas frutíferas	**Partes utilizadas**	**Concentração Inibitória Mínima (ppm)**		
		S. aur	***E. coli***	***C. alb***
Abuta selloana	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Cascas	**1000**	>1000	>1000
	Sementes	>1000	>1000	>1000
	Galhos	>1000	>1000	>1000
	Folhas	>1000	>1000	>1000

Continuação...

Plantas frutíferas	Partes utilizadas	Concentração Inibitória Mínima (ppm)		
		S. aur	***E. coli***	***C. alb***
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	>1000	>1000	>1000
Cyphomandra betacea	Fruto inteiro	>1000	>1000	>1000
	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Cascas	>1000	>1000	>1000
Eugenia brasiliensis	Polpa e Cascas	>1000	>1000	>1000
	Sementes	**500**	>1000	>1000
Eugenia mattosii	Fruto inteiro	>1000	>1000	>1000
Inga vera	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Cascas	>1000	>1000	>1000
	Sementes	>1000	>1000	>1000
Marlierea tomentosa	Polpa (madura)	**62,5**	>1000	>1000
	Cascas (madura)	>1000	>1000	>1000
	Sementes (madura)	>1000	>1000	>1000
	Polpa (semi-madura)	>1000	>1000	>1000
	Cascas (semi-madura)	>1000	>1000	>1000
	Sementes (semi-madura)	>1000	>1000	>1000
	Polpa e Cascas (verde)	>1000	>1000	>1000
	Sementes (verde)	>1000	>1000	>1000
	Galhos	**500**	>1000	>1000
	Folhas	>1000	>1000	>1000
Myrcianthes pungens	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Cascas	>1000	>1000	>1000
	Sementes	**500**	>1000	>1000
	Folhas	>1000	>1000	>1000
	Galhos	>1000	>1000	>1000
Monstera deliciosa	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Cascas	>1000	>1000	>1000
Morus nigra	Fruto inteiro	>1000	>1000	>1000
Opuntia fícus-indica	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Casca	>1000	>1000	>1000
Plinia edulis	Polpa	>1000	>1000	>1000
	Casca	>1000	>1000	>1000
	Semente	**125**	**1000**	>1000
Rubus niveus	Fruto inteiro	>1000	>1000	>1000

Legenda: *S. aur (Staphylococcus aureus), E. coli (Escherichia coli), C. alb (Candida albicans).*

Como demonstrado na Tabela 07, à única parte da *M. pungens* tendo moderada atividade contra a bactéria *S. aureus,* foi a semente (CIM de 500 µg/mL). No entanto, no estudo de Desoti e colaboradores (2011), avaliando a atividade antimicrobiana, antifúngica e citotóxica das folhas de *M. pungens,* evidenciaram que os extratos de acetato de etila e hexano apresentaram CIM ≤ 62,5 µg/ml contra bactérias Gram-positivas, o que pode estar relacionado aos taninos encontrados nas folhas dessas plantas. O extrato hexânico mostrou a mais forte inibição, apresentando CIM com mesma concentração, e o extrato metanólico apresentou boa atividade antifúngica.

O rastreio fitoquímico do extrato de etanol aquoso mostrou a presença de substâncias com interesse farmacológico, tais como os flavonoides, taninos, saponinase terpenóides, mas, apesar da presença destas classes, o extrato não inibiuo crescimento de *Aspergillus niger, C. albicans, E. coli e S. aureus*, em uma concentração de1,000 mg/mL (ISHIKAWA et al., 2008a).

Investigações realizadas pelo NIQFAR, pesquisando o potencial antimicrobiano de quatro espécies de plantas medicinais da flora brasileira, entre elas a *R. niveus*, mostrou atividade antimicrobiana contra *S. aureus* no extrato metanólico e na fração acetato de etila apresentando CIM de 250 µg/mL e 500 µg/mL, respectivamente (MELIM et al., 2013). Estudos revelam que o extrato de *R. niveus* além de apresentar elevado teor de vitamina C e betacaroteno, é rico em compostos fenólicos além de ácido elágico o que justifica a ação antibacteriana (SCHAKER; ANTONIOLLI, 2009).

5.2.4 Atividade antiproliferativa

A análise *in vitro* foi realizada para avaliar a atividade antiproliferativa de alguns dos EMB dos frutos silvestres. Para isso, foram utilizadas 4 linhagens de células tumorais humanas: U251 (glioma), MCF-7 (mama), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células). Valores de GI_{50} foram calculados para avaliação desta atividade (Tabela 08). Como parâmetro de atividade, considerou-se como atividade antiproliferativa potente, os extratos que apresentaram GI_{50} ≤ que 30 µg/mL (ITHARAT et al., 2004).

Tabela 08. Valores de GI_{50} (µg/mL)[a] do controle (Doxorrubicina) e de alguns EMB das plantas frutíferas silvestres.

Nome Científico	Parte Usada	U251	MCF7	NCI-H460	786-0
Doxorrubicina	--	0,025	<0,025	<0,025	<0,025
Abutaselloana	Fruto inteiro	>250	**27,8**	**9,0**	**27,2**
	Cascas	>250	32,8	>250	-
	Folhas	**27,5**	**8,5**	**26,5**	-
	Galhos	>250	63,3	>250	-
Campomanesia reitziana	Fruto inteiro	>250	144,9	>250	-
Cyphomandra betacea	Fruto inteiro	>250	>250	>250	-
Eugenia brasiliensis	Polpa e cascas	>250	>250	>250	-
	Sementes	**25,8**	**26,6**	**27,1**	-
Inga vera	Polpa	>250	>250	>250	>250
	Cascas	>250	228,5	**15,5**	**5,3**
Myrcianthes pungens	Fruto inteiro	>250	>250	>250	250
Monstera deliciosa	Polpa	>250	>250	>250	>250
	Cascas	>250	>250	>250	>250
Morus nigra	Fruto inteiro	>250	>250	>250	>250
Plinia edulis	Polpa	**6,8**	250	>250	-
	Cascas	**23,1**	40,1	250	-
Solanum muricatum	Fruto inteiro	>250	>250	>250	>250

Legenda: Linhagens tumorais humanas: U251 (glioma), MCF7 (mama); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); 786-0 (rim); [a]GI50: *Growth Inhibition* 50 – concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular.

Com base nos resultados obtidos, foi possível verificar que os extratos obtidos das folhas de *A. selloana* e das sementes de *E. brasiliensis* inibiram o crescimento das linhagens celulares de glioma (U251), mama (MCF7) e pulmão (NCI-H460), com valores de GI_{50} entre 8,5 e 27,5 µg/mL. Já o fruto inteiro da *A. selloana* apresentou atividade antiproliferativa contra a linhagem de mama (MCF-7), rim (786-0), e principalmente pulmão com valor de GI_{50} de 9,0 µg/mL.

Com relação as cascas e a polpa de *P. edulis,* os extratos demonstraram atividade antiproliferativa contra a linhagem de glioma com valor de GI_{50} de 23,1 e 6,8 µg/mL, respectivamentos. Outra espécie que também demonstrou resultado significativo a *I. vera*. Como pode ser observado, o extrato das cascas foi ativo contra as linhagens de pulmão (15,5 µg/mL) e rim (5,3 µg/mL). As outras espécies não demonstraram efeito considerado significativo.

5.3 Perfil fitoquímico e biológico das plantas frutíferas selecionadas

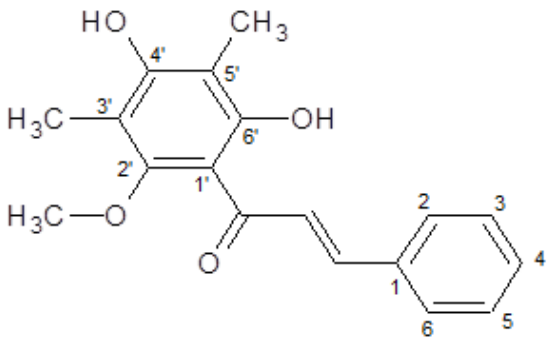
O processo de fracionamento de extratos vegetais visa à separação dos prováveis metabólitos secundários presentes e é utilizado geralmente quando não se conhece a natureza dos compostos (NIERO et al., 2003; MALHEIROS et al., 2010). O isolamento e a purificação são geralmente necessários quando se pretende determinar as propriedades biológicas da substância modelo (SOLDI, 2007).

Considerando que o EMB do fruto inteiro de *C. reitziana,* das folhas de *M. pungens* e das cascas de *P. edulis* demostraram melhor perfil fitoquímico na análise fitoquímica preliminar e resultados significativos nos testes farmacológicos, procedimentos visando o isolamento e identificação das substâncias presentes, foram realizados.

5.3.1 Campomanesia reitziana

A partir de procedimentos cromatográficos demonstrados na Figura 20 (p.74), as subfrações 3-5 (13 mg) foram reunidas por apresentarem uma única mancha. Através da análise dos dados de RMN-H^1e RMN-C^{13}e em comparação com a literatura (GONZÁLEZ et al., 1992; BELOFSKY et al., 2004), este composto foi identificado como 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimetil-2'-methoxichalcona ($C_{18}H_{18}O_4$) ou dimetil cardamonin (Figura 27),

Figura 27. Estrutura molecular dachalcona 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimetil-2'-metoxi ou dimetil cardamonin (composto **1**) isolado dos frutos de *Campomanesia reitziana*.



Neste aspecto, os espectros de RMN-H^1 (Figura 28) e RMN-^{13}C (Figura 29), mostram a presença de dois grupos metila em δH 2.13 e 2.16 e em δC 7.6 e 8.2, um grupo metóxi em δH 3.66 e δC 62.4. Foram verficados sinais de H e C aromáticos em δH 7.42 e 7.66 e em δC 128.4 e 128.9, referentes aos C 2-6.

Os dados de RMN encontram-se na Tabela 09, assim como os dados encontrados na literatura (GONZÁLEZ et al., 1992; BELOFSKY et al., 2004), e estão de acordo com a estrutura da Figura 27.

Figura 28. Espectro de RMN-H^1($CDCl_3$ 300MHz) ampliado de 8.5 a 1.0 ppm do dimetil cardamonin.

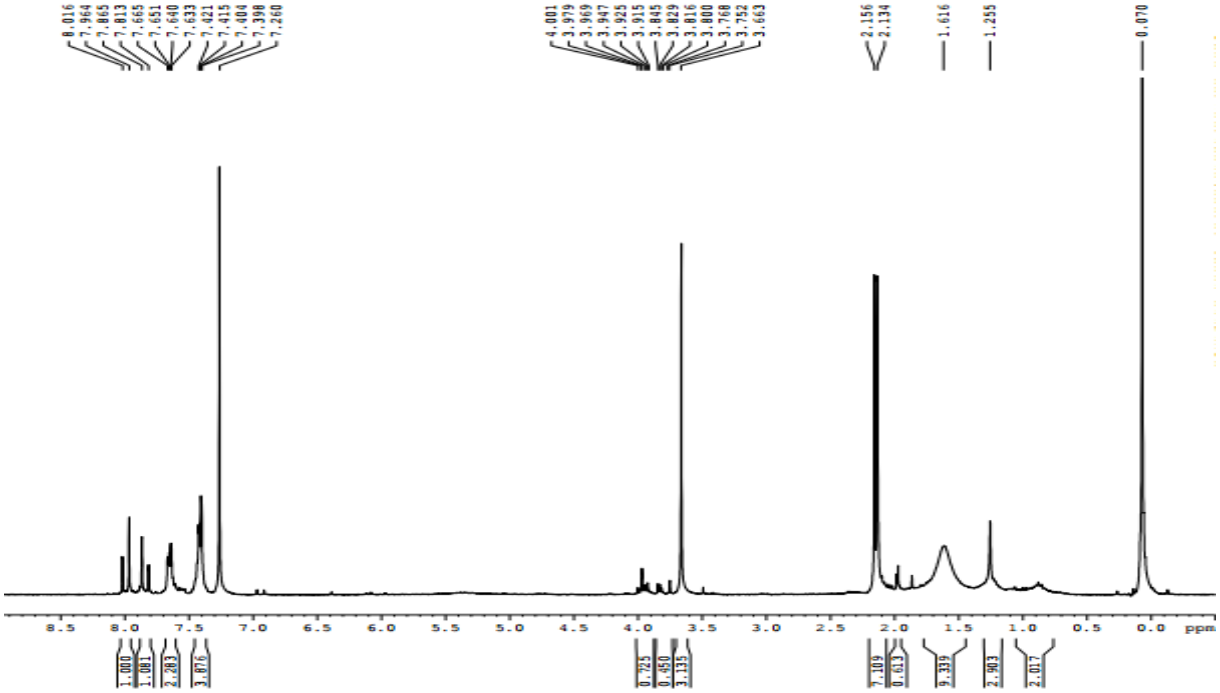


Figura 29. Espectro de RMN-C^{13} ($CDCl_3$ 75MHz) ampliado de 10 a 170 ppm do dimetil cardamonin.

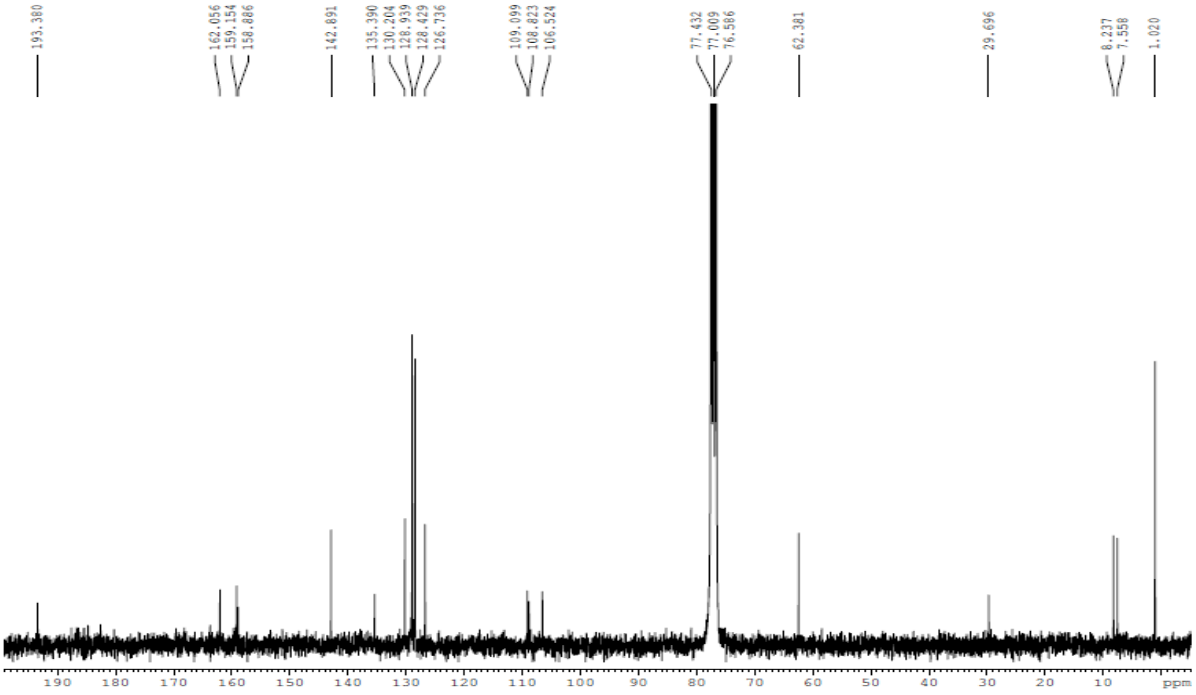


Tabela 09. Dados de RMN-H^1, RMN-C^{13}do dimetil cardamonin(composto 1) em comparação com dados da literatura*.

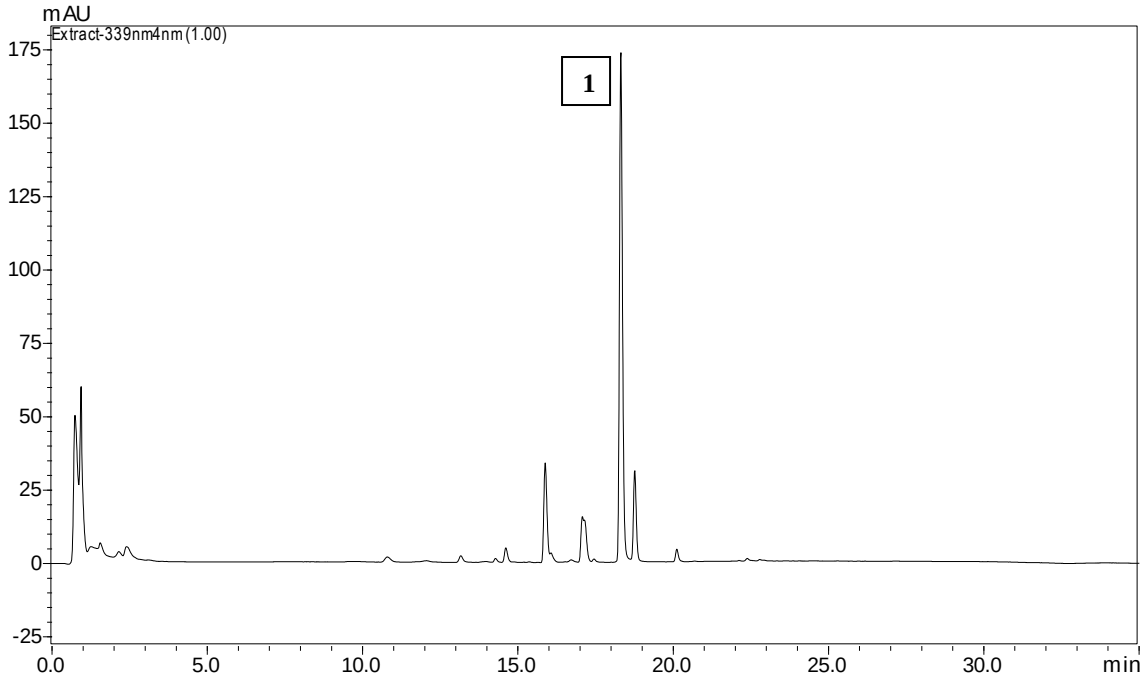
	Composto 1		Composto 1*	
	δH	**δC**	**δH**	**δC**
1		135.4		135.7
2	7.66 (m)	128.4	7.67 (m)	128.7
3	7.42 (m)	128.9	7.43 (m)	129.2
4	7.42 (m)	130.2	7.43 (m)	130.4
5	7.42 (m)	128.9	7.43 (m)	129.2
6	7.66 (m)	128.4	7.67 (m)	128.7
1'		109.1		109.4
2'		158.9		159.2
3'		108.8		109.1
4'		159.1	5.36 (OH, s)	159.4
5'		106.5		106.8
6'		162.1	13.63 (OH, s)	162.3
α	8.01 (d)	126.7	8.02 (d)	127.0
β	7.86 (d)	142.9	7.86 (d)	143.1
C=O		193.4		193.6
OCH_3-2'	3.66 (s)	62.4	3.69 (s)	62.6
CH_3-5'	2.16 (s)	8.2	2.18 (s)	8.5
CH_3-3'	2.13 (s)	7.6	2.16 (s)	7.8

* (GONZÁLEZ et al., 1992; BELOFSKY et al., 2004)

Através de análise por CCD, foram observados três outros compostos fenólicos, ainda não identificados. No entanto foi verificado que a chalcona 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimethil-2'-methoxi (composto 1) é o composto majoritário, conforme também evidenciado por CLAE (Figura 30).

Alguns flavonoides (isoquercetina, miricitrina) amplamente presentes no gênero *Campomanesia*, e verificados nas folhas de *C. reitziana* (dados não publicados), não foram detectados no extrato metanólico do fruto estudado, devido à própria capacidade da planta ou diferente parte na produção dos metabólitos ou ainda devido à influência de diferentes fatores ambientais na produção de metabolitos secundários (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

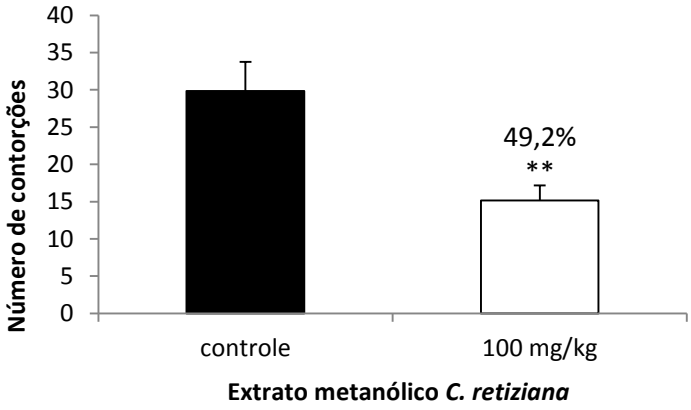
Figure 30. Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) da subfração 3-5 dos frutos frescos de *Campomanesia reitziana* e do dimetil cardamonin (composto 1).



As chalconas fazem parte de um grupo de compostos polifenólicos intermediários na biossíntese de flavonoides e isoflavonoides. Constituem uma das maiores classes de compostos naturais abundantes em frutas, vegetais, chás, especiarias que tem despertado grande interesse em pesquisas químicas e farmacológicas por apresentarem inúmeras atividades biológicas (NOWAKOWSKA, 2007; REDDY et al., 2008).

Considerando que o extrato metanólico dos frutos de *C. reitziana* exibiu um efeito antinociceptivo acima de 50% pela via intraperitoneal, e por seu perfil fitoquímico apresentar-se bastante interessante, esta planta foi avaliada também pela via oral na dose de 100 mg/kg, apresentando um valor de inibição do processo doloroso induzido pelo ácido acético de 49,2% (Figura 31). Observando-se assim uma boa absorção e disponibilidade do extrato quando administrado pela via oral.

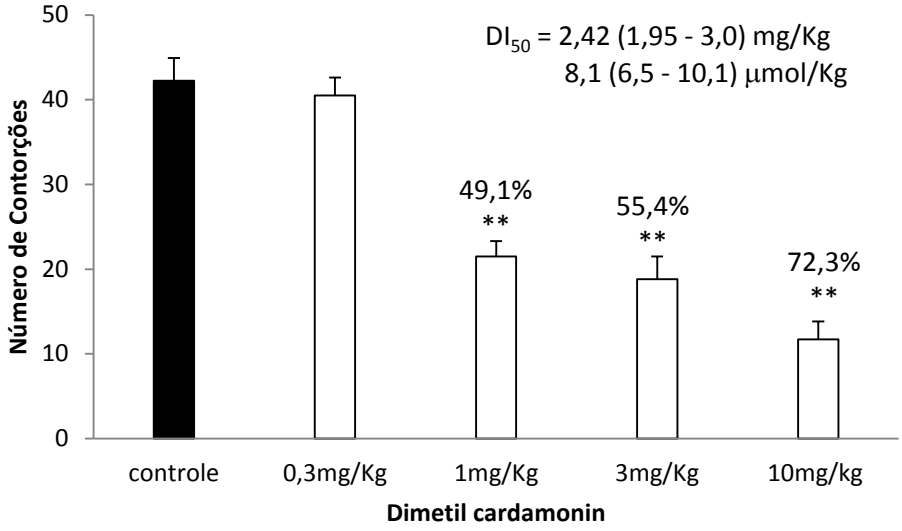
Figura 31. Efeito inibitório do extrato metanólico dos frutos de *Campomanesia reitziana* no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%.



Dose de 100mg/Kg, via oral, n = 6 animais/grupo, resultado expresso como média ± EPM. Asteriscos indicam diferença significante (**p<0,01) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

O dimetil cardamonin foi o principal constituinte isolado do extrato metanólico dos frutos da *C. reitiziana* e foi também avaliado no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%. Os resultados obtidos com a substância isoladaem quatro concentrações diferentes (0,3, 1, 3 e 10 mg/kg), administrados por via i.p., estão representados na Figura 32. Foi observado que o dimetil cardamonin apresentou efeito dose-dependente, com inibição de 72,3% na dose de 10 mg/kg e DI_{50} 2,42 (1,95 – 3,0) mg/kg. Considerando a sua massa molar (MM = 299), a inibição pode ser expressa em um valor de DI_{50} 8,1 (6,5 – 10,1) µmol/kg, sendo 16 vezes mais potente que os fármacos de referência paracetamol (PAR) e ácido acetilsalicílico (AAS), cujos os valores de DI_{50} são de 125 e 133 µmol/kg, respectivamente (SOUZA et al., 2000).

Figura 32. Efeito inibitório do dimetil cardamonin isolado dos frutos de *Campomanesia reitziana* no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%.



Doses de 0,3, 1, 3 e 10 mg/kg, via intraperitoneal, n = 6 animais/grupo, resultado expresso como média ± EPM. Asteriscos indicam diferença significante (**p<0,01) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

O extrato metanólico e a substância isolada dimetil cardamonin foram avaliados também no modelo de dor induzida pela formalina, o qual avalia duas fases distintas de dor, em consequências da liberação de diferentes mediadores (DUBUISSON; DENNIS, 1977; HUNSKAAR; HOLE, 1987). Na primeira fase do teste (processo doloroso conhecido como neurogênico ou agudo), a substância isolada apresentou uma atividade mais significativa que o extrato metanólico dos frutos. Nas doses avaliadas, de 5 e 10 mg/kg, a inibição foi de 52,2 e 39,9%, respectivamente, demonstrando que a DI_{50} da substância dimetil cardamonin provavelmente será menor que 5 mg/kg ou 16,72µmol/kg.

O fármaco de referência paracetamol (PAR), avaliado neste modelo na dose de 10 mg/kg, não demonstrou ser efetivo nesta primeira fase (Tabela 10).

Tabela 10. Efeito antinociceptivo avaliado no modelo de dor induzida pela formalina do extrato metanólico dos frutos da *Campomanesia reitiziana,* do fármaco paracetamol e da substância isolada dimetil cardamonin.

	Modelo de dor Induzida pela Formalina		
	Primeira Fase	Segunda Fase	Edema
Extrato metanólico (10mg/kg)	39,9% ± 4,44**	26,8% ± 8,5**	17,1% ± 3,3*
Dimetil cardamonin (5mg/kg)	52,9% ± 2,9**	57,6% ± 5,3**	17,7% ± 5,6*
Paracetamol (10mg/kg)	Inativo	33,0% ± 5,0**	NT

NT - não testado; cada grupo representa a média de seis animais, doses 5 e 10 mg/Kg, via intraperitoneal. Asteriscos indicam diferença significante (** p<0,01 e * p<0,05) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

A primeira fase tem início logo após a injeção da formalina e mantém-se pelos 5 minutos seguintes. Acredita-se que ela decorra da estimulação química direta dos nociceptores (aferentes tipo C e A), por mediadores químicos como a substância P, o glutamato e a bradicinina, responsáveis pela nocicepção neurogênica (HUNSKAR; FASMER; HOLE, 1985; HUNSKAR; HOLE, 1987).

Na segunda fase, (inflamatória) novamente a atividade da substância isolada foi superior a do extrato metanólico dos frutos, cujas inibições foram de 57,6% e 26,8% respectivamente. O que novamente pode-se extrapolar de que a DI_{50} para a substância dimetil cardamonin seja inferior a 5 mg/kg ou 16,72 µmol/kg. Comparando-se com o PAR a atividade observada nesta, na dose de 10 mg/kg é de 33%.

A segunda fase tem início com 15 minutos após o estímulo nociceptivo e termina aos 30 minutos, após a injeção da formalina. Esta resposta é decorrente da liberação de vários mediadores químicos pró-inflamatórios, como histamina, serotonina, prostaglandinas e bradicinina. Quando comparado com outros modelos para o estudo da dor, o teste da formalina é o que mais se assemelha com as características da dor clínica aguda, seja ela de natureza química, elétrica ou mecânica (HUNSKAR; FASMER; HOLE, 1985; HUNSKAR; HOLE, 1987; TJOLSEN; HOLE, 1997).

Estas duas fases podem refletir diferentes processos patológicos, e auxiliam a elucidação do possível mecanismo envolvido na analgesia (HUNSKAAR; HOLE, 1987; SHIBATA et al., 1989).

Alguns AINEs como o PAR, atuam unicamente nos tecidos periféricos e diminuem a nocicepção somente na segunda fase, enquanto outros como o ácido mefenâmico, atua tanto no SNC como em tecidos periféricos e acaba afetando as duas fases, embora a resposta à segunda fase seja inibida por doses menores que a primeira fase (ROSLAND et al., 1990). Baseado no exposto a substância testada parece em parte, atuar por diferentes mecanismos ou agir sobre o SNC (SHIBATA et al., 1989), porém, experimentos adicionais são necessários para elucidar esta observação.

O edema provocado pela formalina também foi analisado para o extrato metanólico e para a substância isolada, demonstrando um discreto efeito anti-edematogênico, com inibições de 17,1 e 17,7%, respectivamente.

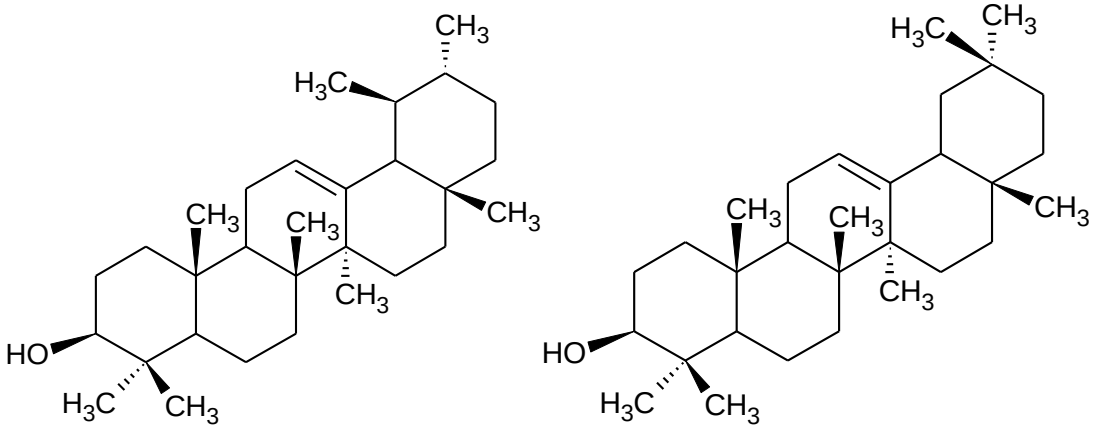
Estes resultados demonstraram pela primeira vez, que os frutos de *C. reitiziana* exibiram um pronunciado efeito antinociceptivo em camundongos, e a chalcona, dimetil cardamonin, parece ser seu principal princípio ativo isolado responsável por esta atividade antinociceptiva.

As chalconas são cetonas α, β-insaturadas abundantes em plantas superiores, com potencial terapêutico importante em várias patologias (YUNES et al., 2006; PADARATZ et al., 2009; SINGH; ANAND; KUMAR, 2014). Pesquisadores do grupo NIQFAR já verificaram atividade antinociceptiva de várias chalconas sintéticas (CORRÊA et al., 2001; CAMPOS-BUZZI et al., 2006), bem como, de uma nova benzofuranona derivada de uma chalcona (PADARATZ et al., 2009).

5.3.2 Myrcianthes pungens

Conforme demonstrado na Figura 22 (p. 75), parte do precipitado da folha (5 g) passou pelo processo de CC, e a subfração 14-15 (500 mg) foi recromatografada. A partir de procedimentos cromatográficos, uma mistura de dois triterpenos foi obtida, sendo estes identificados como α-amirina (~75%) e β-amirina (~25%) (Figura 33), segundo comparação dos dados espectroscópicos com a literatura (DIAS; HAMERSKI; PINTO, 2011).

Figura 33. Estrutura molecular dos triterpenos α-amirina (A) e β-amirina (B).



Os triterpenos α e β-amirina, na maioria das vezes são obtidos sob a forma de uma mistura onde a proporção de cada um vaidepender da espécie vegetal. A α-amirina possui um esqueleto básico dotipo ursano e o β-amirina possui um esqueleto do tipo oleanano onde a única diferença entre eles e a posição de uma metila no anel E (SOLDI, 2007).

Os terpenóides são encontrados em plantas de diversos gêneros e possuem atividades farmacológicas bastante difundidas na literatura tais como: analgésica (GUIMARÃES et al., 2012), ansiolítica, antidepressiva (WU; ZHU; GUO, 2012), hipnótica, anticonvulsivantes (KUMAR; KHANUM, 2012), dentre outras. Estudos farmacológicos revelam que os triterpenos α e β-amirina (Figura 33), em conjunto possuem inúmeras atividades biológicas, destacando-se a atividade anti-inflamatória em sistemas periféricos (VITOR et al., 2009).

Em um segundo momento do estudo, parte da fração AE (5g) passou pelo processo de CC, conforme demonstrado na Figura 23 (p.76). As subfrações foram analisadas por CCD e reunidas quando exibiram o mesmo perfil cromatográfico. Na subfração 6-14 (68 mg) foi identificado o composto quercetina (Figura 34), e a subfração 15-17 (1300 mg) foi recromatografada. As subfrações foram analisadas novamente por CCD e a subfração 10-14 foi identificada como o composto quercitrina (Figura 35). Ambos os compostos foram identificados com base na literatura (MEYRE-SILVA et al., 2001).

Figura 34. Estrutura molecular química do flavonoide quercetina.

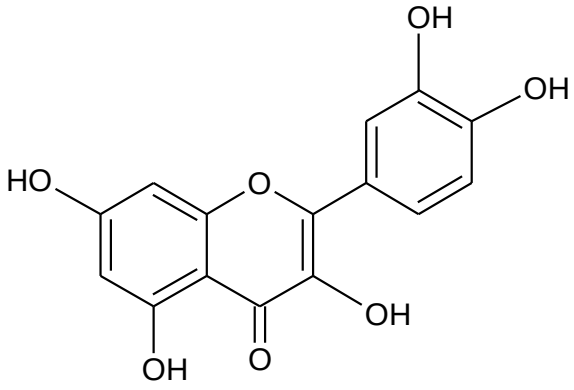
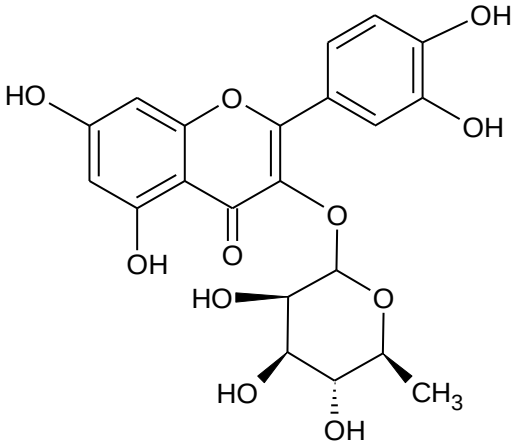


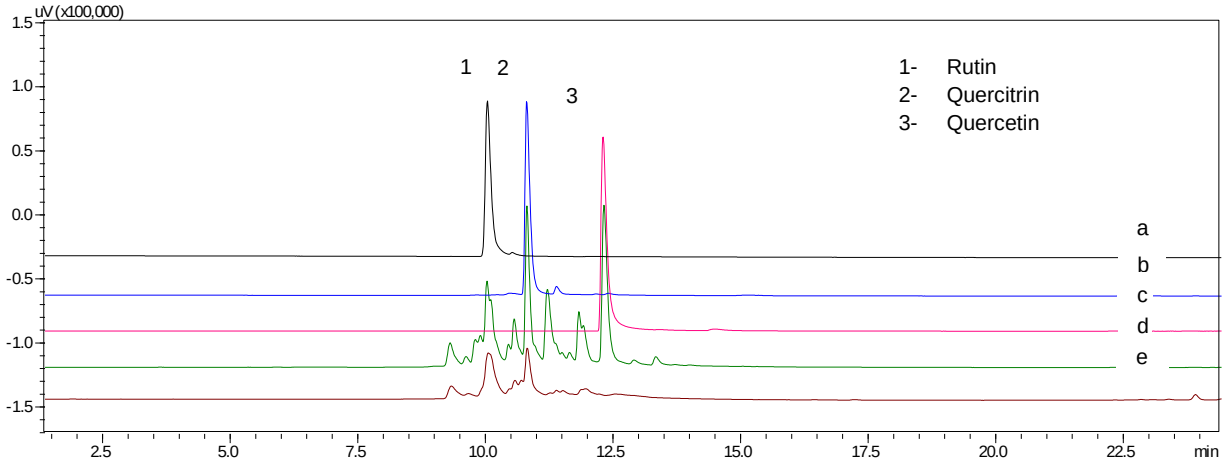
Figura 35. Estrutura molecular química do flavonoide quercitrina.



Para confirmação da presença destes flavonoides foi realizada a técnica de CLAE (Figura 36), utilizando padrões já estabelecidos, evidenciando também a presença da rutina, que posteriormente foi confirmada através da técnica de CCD.

A presença da quercetina não foi observada no EMB, porém, foi verificada na fração AE, sugerindo que esta é produzida pela rutina, durante o processo de partição, com a ruptura da ligação da ramnose, em presença de solventes próticos ou ácido (presença de ácido acético no acetato de etila, por exemplo), se transformando na aglicona quercetina.

Figura 36. Cromatograma por CLAE do EMB das folhas de *Myrcianthes pungens*.



Legenda: 1=a= rutina; 2=b=quercitrina; 3=c=quercetina; d= fração acetato de etila; e = extrato metanólico.

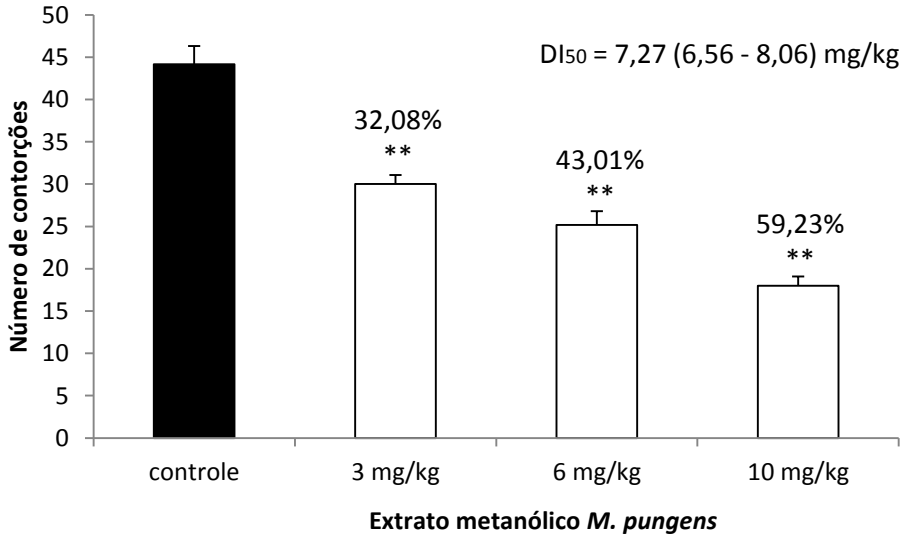
Este é o primeiro estudo fitoquímico com as folhas de *M. pungens,* entretanto, alguns flavonoides (quercitrina, isoquercitrina e hiperosídeo) já foram evidenciados nos frutos desta espécie (ANDRADE et al., 2011). Desoti e colaboradores (2011) ao avaliarem o extrato bruto metanólico dos frutos de *M. pungens* identificaram classe dos compostos: taninos, flavonoides, esteroides e alcaloides em sua composição, e Dalla Nora (2012) relatou ter encontrado antocianinas e carotenoides, predominando malvidina 3-glicosídeo e β-caroteno, avaliando o extrato metanólico do fruto.

A avaliação inicial dos EMB das diferentes partes de *M. pungens*na dose de 10 mg/Kg (i.p.) utilizando o modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% (Tabela 04 – p. 83), foi possível observar que a maioria dos extratos exibiram pronunciada atividade antinociceptiva. O extrato das folhas foi selecionado para um estudo mais detalhado por apresentar boa ação farmacológica, bom perfil fitoquímico evidenciado por CCD, melhor rendimento e possibilidade de gestão sustentável do recurso natural. Por estas razões este extrato foi avaliado em outras doses para verificar sua potência.

A Figura 37 demonstra que o efeito antinocicedptivo do extrato metanólico das folhas avaliado no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%, nas doses de 3, 6 e 10 mg/kg, administrados por via i.p. apresentou um efeito dose-dependente, com uma inibição de 59,23% na dose de 10 mg/kg e uma DI_{50}7,27 (6,56 – 8,06) mg/kg, sendo cerca de 3,4 vezes mais potente que AAS e PAR, que apresentam valores calculados de DI_{50} de aproximadamente 25 mg/kg neste modelo. O modelo de dor induzida pelo ácido acético é um modelo visceral

largamente utilizado para avaliar a atividade antinociceptiva periférica. Neste modelo, o ácido acético atua de forma indireta pela liberação de mediadores endógenos envolvidos na modulação da nocicepção, incluindo a bradicinina, serotonina, histamina, prostaglandinas e citocinas, como a IL- 1β, TNF-α e a IL-8, a partir de macrófagos e basófilos residentes na cavidade abdominal, e que em conjunto com outros mediadores podem induzir a nocicepção característica observada nesse modelo (WHITTLE, 1964; LE BARS; GOZARIU; CADDEN, 2001; WANG et al., 2014).

Figura 37. Efeito antinociceptivo do extrato metanólico das folhas de *Myrcianthes pungens* no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%.



Doses de 3, 6, e 10 mg/kg, via intraperitoneal, n = 6 animais/grupo, resultado expresso como média ± EPM. Asteriscos indicam diferença significante (**p<0,01) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

O extrato metanólico das folhas de *M. pungens* foi também avaliado no modelo de dor induzida pela formalina (Tabela 11) e demonstrou atividade em ambas as fases, na dose de 10 mg/kg, com uma inibição de 33,40% na primeira fase e de 54,73% na segunda fase, sendo assim mais efetivo que o fármaco de referência PAR, que se apresenta inativo na primeira fase e tem uma inibição de 33,0% na segunda fase. Este extrato também promoveu uma redução de 20,0% no edema provocado pela formalina quando o grupo teste foi comparado com o grupo controle.

Tabela 11. Efeito antinociceptivo avaliado no modelo de dor induzida pela formalina do extrato diclorometano de *Plinia edulis*, do ácido maslínico e do fármaco paracetamol.

	Modelo de dor Induzida pela Formalina		
	Primeira Fase	Segunda Fase	Edema
Extrato metanólico (10 mg/kg)	33,4% ± 5,68**	54,73% ± 6,91**	20,0% ± 4,2*
Paracetamol (10mg/kg)	Inativo	33,0% ± 5,0**	NT

NT- não testado; cada grupo representa a média de seis animais, dose 10 mg/Kg, via intraperitoneal. Asteriscos indicam diferença significante (** p<0,01 e * p<0,05) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

Os resultados demonstram ainda a eficácia de *M. pungens*, como um agente analgésico potencialmente novo e eficaz para o controle da dor. Seu mecanismo de ação ainda não está elucidado, mas considera-se que vários princípios ativos, incluindo triterpenos e flavonoides evidenciados no presente estudo, podem estar agindo de maneiras distintas, o que pode explicar parcialmente o potencial antinociceptivo evidenciado para o extrato metanólico das folhas. Investigações anteriores efetuadas pelo NIQFAR e outros grupos têm demonstrado que todos os compostos (α e β-amirina, quercetina e quercitrina) exibiram efeitos antinociceptivos quando avaliados em vários modelos de nocicepção em ratos (CECHINEL-FILHO et al., 1996; MEYRE-SILVA et al., 1998; GADOTTI et al., 2005; OTUKI et al., 2005; SERAFIN et al., 2007; HOLANDA PINTO et al., 2008; WILLAIN-FILHO et al., 2008; LAPA et al., 2009; TREVISAN et al., 2014).

Os compostos α e β-amirina, quercetina e quercitrina obtidos de *M. pungens*, são compostos comuns em plantas e já foram isolados e identificados em muitas outras espécies vegetais estudadas pelos pesquisadores do NIQFAR/UNIVALI, e por apresentarem atividade biológica comprovada, o presente trabalho decidiu não serem investigados quanto à ação analgésica (CECHINEL FILHO, 2015).

5.3.3 Plinia edulis

Parte do EMB dascascasdos frutos de *P. edulis* passou pelo processo de CC, conforme demonstrado na Figura 24 (p. 77), e dois terpenos foram isolados, ácido maslínico e ursólico (Figura 38). Os mesmos foram identificados usando Co-CCD com amostras autênticas e confirmados por espectrometria de massas (EM)-injeção direta (Figura 39 e 40), de acordo com a literatura (SOUSA, 2010).

Figura 38. Estrutura molecular do ácido maslínico (A) e do ácido ursólico (B).

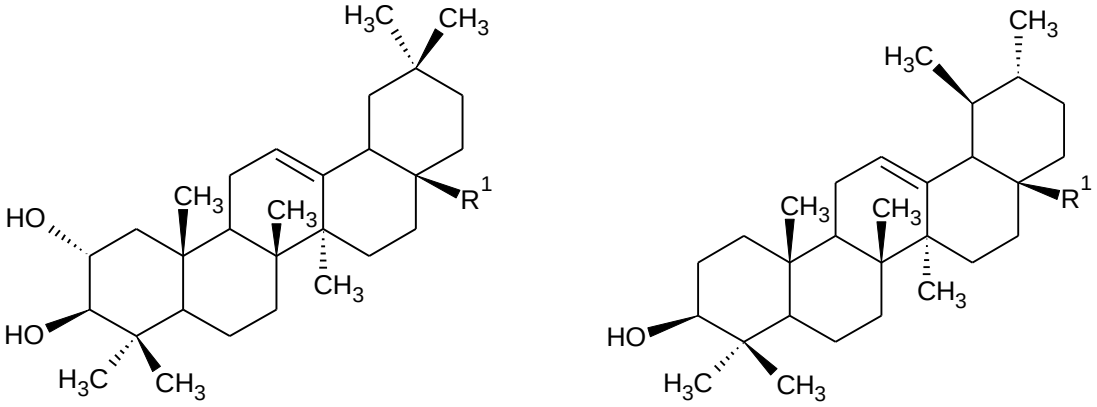
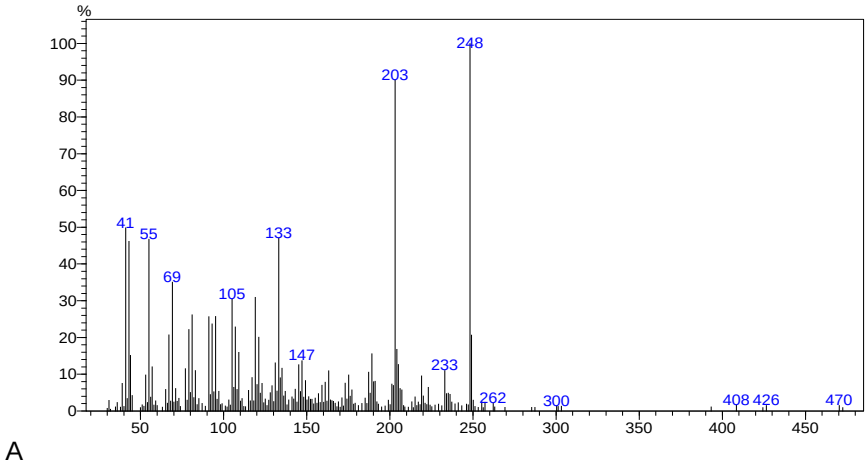
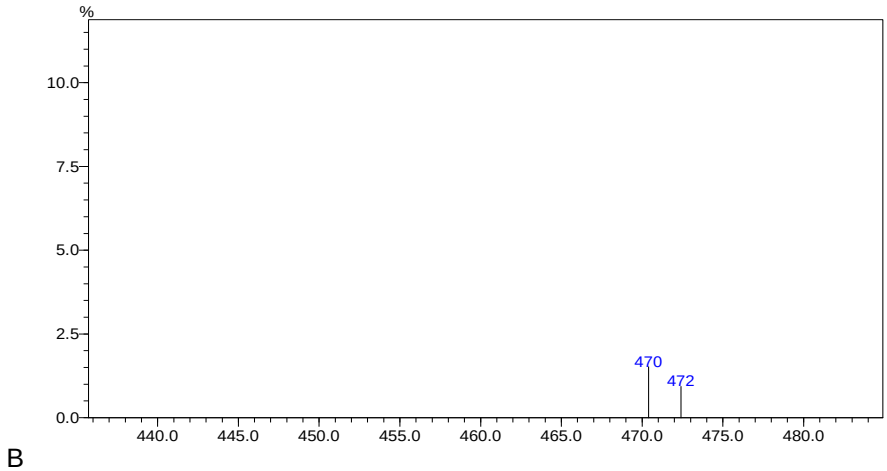


Figura 39. Espectro de massas do ácido maslínico (A) e destacando o íon molecular de massa igual a 472 Da (B).

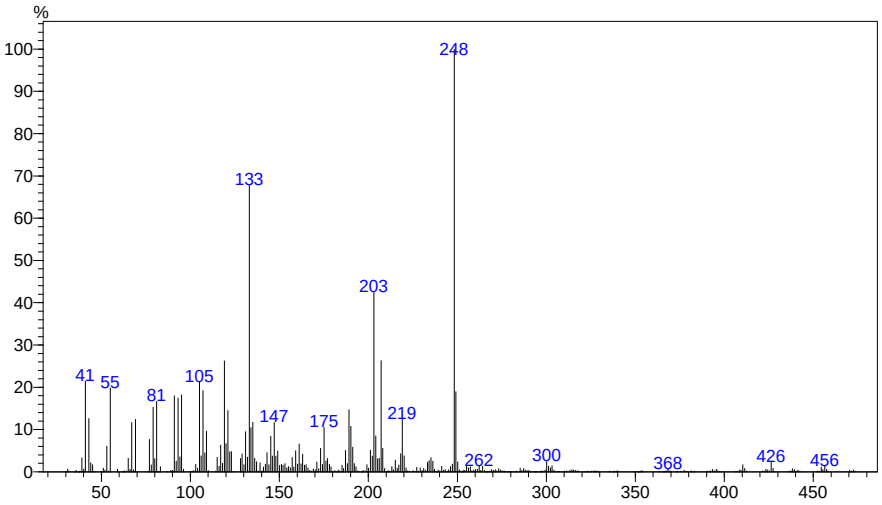


A



B

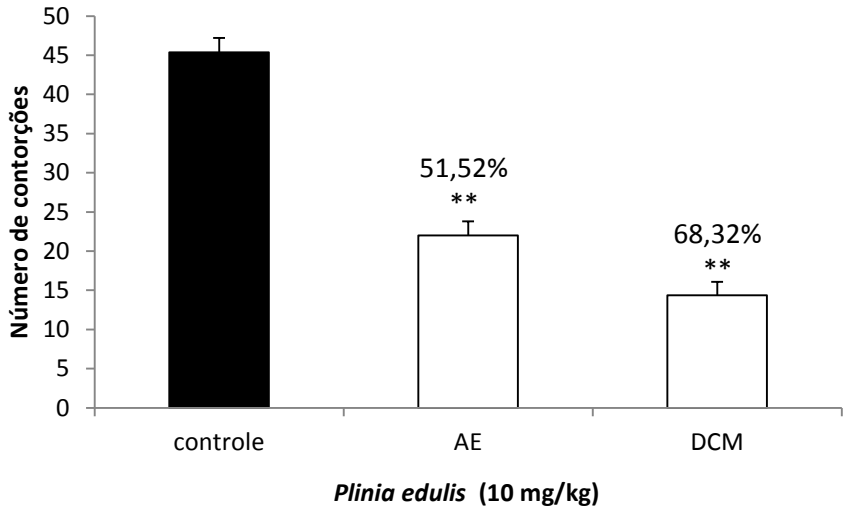
Figura 40. Espectro de massas do ácido ursólico.



Ambos já foram identificados na fração hexano do extrato etanólico das folhas de *P. edulis* (ISHIKAWA et al., 2014), porém, nunca descridos nas casas dos frutos. Ishikawa e colaboradores evidenciaram ainda na fração hexano, β-amirina, lupeol e ácidocorosólico, e na fração acetato de etila, ácido gálico, quercitrina, miricetina e quercetina.

Os extratos metanólicos brutos das diferentes partes da *P. edulis,* quando avaliados no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6%, na dose de 10 mg/kg (Tabela 04), demonstraram atividade antinociceptiva, sendo o extrato das cascas o promissor, com uma inibição de 91,34%. Este extrato foi fracionado por partição com dois diferentes solventes, acetato de etila e diclorometano, e suas frações foram avaliadas no mesmo modelo, apresentando uma inibição de 51,52% e 68,32%, respectivamente (Figura 41).

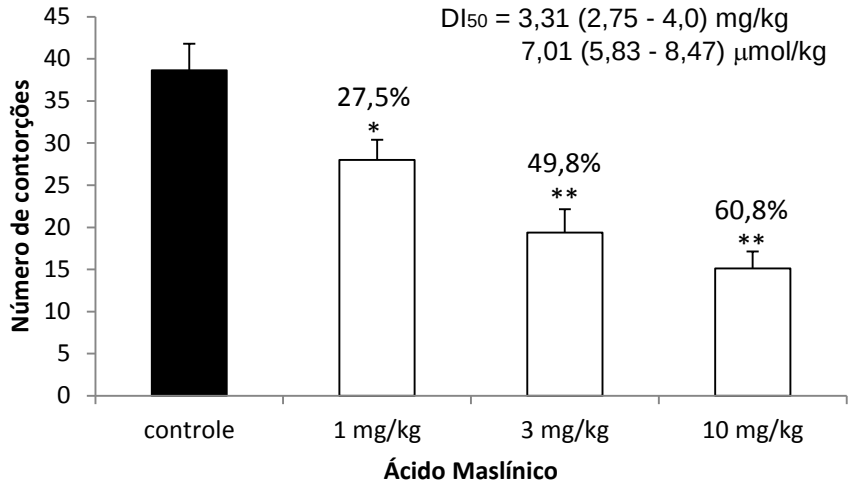
Figura 41. Efeito antinociceptivo da fração de acetato de etila (AE) e diclorometano (DCM) de *Plinia edulis* no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%.



Dose de 10 mg/kg, via intraperitoneal, n = 6 animais/grupo, resultado expresso como média ± EPM. Asteriscos indicam diferença significante (**p<0,01) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

A partir do extrato de diclorometano foi isolado o ácido maslínico, um de seus constituintes majoritários, o qual foi também avaliado neste mesmo modelo, administrado por via i.p., nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg. Pode-se observar que o ácido maslinico (Figura 42) apresentou um efeito dose-dependente, com uma inibição de 60,8% na dose de 10 mg/kg e uma DI_{50} 3,31 (2,75 – 4,0) mg/kg, considerando a sua massa molar (472) a inibição pode ser expressa em um valor de DI_{50} 7,01 (5,83 – 8,74) μmol/kg, sendo 19 vezes mais potente que os fármacos de referência PAR e AAS, cujos os valores de DI_{50}são de 125 e 133 μmol/kg, respectivamente (SOUZA et al., 2000).

Figura 42. Efeito antinociceptivo do ácido maslínico isolado de *Plinia edulis* avaliado no modelo de dor induzida pelo ácido acético 0,6%.



Doses de 1, 3 e 10 mg/kg, via intraperitoneal, n = 6 animais/grupo, resultado expresso como média ± EPM. Asteriscos indicam diferença significante (**p<0,01) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

A fração de diclorometano das cascas foi também avaliada no modelo de dor induzida pela formalina, na dose de 10 mg/kg apresentando um efeito significativo em ambas as fases de dor, sendo mais efetiva que o fármaco de referência (paracetamol) demonstrado na Tabela 12.

O ácido maslínico foi então avaliado em diferentes doses, (1, 3 e 6 mg/kg) e demonstrou um perfil dose-dependente também com uma atividade similar ao extrato em ambas as fases de dor avaliadas neste modelo e sendo mais efetivo que o fármaco de referência (paracetamol) que foi avaliado na dose de 10 mg/kg. A ação similar em ambas as fases do teste sugere que tanto o extrato quanto a substancia isolada pode estar atuando a nível de SNC, sendo necessário, entretanto testes complementares para confirmar tal sugestão.

Tabela 12. Efeito antinociceptivo avaliado no modelo de dor induzida pela formalina do extrato diclorometano de *Plinia edulis*, do ácido maslínico e do fármaco paracetamol.

	Modelo de dor Induzida pela Formalina		
	Primeira Fase	Segunda Fase	Edema
Extrato diclorometano (10 mg/kg)	42,09% ± 3,24**	56,95% ± 6,24**	19,61% ± 4,2*
Ácido maslínico (6 mg/kg)	34,57% ± 3,21	37,87% ± 8,46	29,41% ± 4,2**
Ácido maslínico (3 mg/kg)	12,64% ± 6,92	23,88% ± 7,59	17,65% ± 4,0*
Ácido maslínico (1 mg/kg)	9,53% ± 7,95	7,25% ± 11,76	3,92% ± 4,6
Paracetamol (10 mg/kg)	Inativo	33,0% ± 5,0**	NT

NT- não testado; cada grupo representa a média de seis animais, na dose de 10 mg/Kg do extrato diclorometano, nas doses de 1, 3 e 6 mg/Kg do ácido maslínico e 10 mg/kg do farmáco de referência. Asteriscos indicam diferença significante (** p<0,01 e * p<0,05) quando comparado com o grupo controle utilizando-se ANOVA seguida do teste Dunnet.

Os resultados obtidos parecem sugerir que o excelente efeito analgésico apresentado pelo extrato DCM das cascas de *P. edulis,* pode ser devido em parte a presença dos terpenos evidenciados no presente estudo. Outros compostos que já foram descritos nesta, como flavonoides (quercitrina, miricetina, quercetina, ácido gálico), e outros terpenos (β-amirina, lupeol, ácido corosólico) (ISHIKAWA et al., 2014), também devem contribuir com o efeito analgésico.

O ácido maslínico embora não seja a única substância responsável pela atividade antinociceptiva parece ser uma molécula muito promissora para o desenvolvimento de um novo fármaco analgésico com base nos resultados obtidos.

Quanto a atividade biológica, Carvalho, Ishikawa e Gouvêa (2012) demonstraram o efeito das folhas de *P. edulis* como um agente quimiopreventivo e uma fonte rica de compostos potenciais para o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos. Ishikama et al. (2014) também evidenciaram efeito gastroprotetor obtido a partir de extratos das folhas de *P. edulis* e frações, demonstrando ser uma planta antiulcerogênica promissora. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer os mecanismos de ação.

Já foi evidenciada a atividade antinociceptiva do ácido maslínico. O mesmo reduziu, em camundungos, as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, a fase inflamatória da dor induzida por formalina e *a* alodínia mecânica induzida por capsaicina (NIETO et al., 2013). O presente trabalho também demonstrou redução das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, e da fase inflamatória.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos permitem considerar que:

Com base na análise fitoquímica preliminar, os galhos e folhas de *Abuta selloana* e *Marlierea tomentosa,* o fruto inteiro de *Campomanesia reitziana,* as folhas e sementes de *Myrcianthes pungens* e a casca de *Plinia edulis* mostraram melhor perfil fitoquímico em relação à quantidade de compostos e suas classes presentes.

A partir da triagem farmacológica o presente estudo obteve resultados expressivos para as diferentes plantas frutíferas silvestres selecionadas, com destaque para:

- *Opuntia fícus-indica*, *Plinia edulis, Marlierea tomentosa, Abuta selloana, Myrcianthes pungens* na atividade antinociceptiva;
- *Eugenia brasiliensis, Marlierea tomentosa, Myrcianthes pungens* e *Plinia edulis* para atividade antimicrobiana;
- Com exceção do fruto inteiro de *Myrcianthes pungens* no ensaio de úlcera gástrica aguda induzida por etanol, todas as demais plantas frutíferas apresentaram atividade gastroprotetora. Por sua vez, no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina o fruto inteiro da *Myrcianthes pungens* assim como os demais extratos metanólico, apresentaram potencial de gastroproteção.
- *Abuta selloana, Plinia edulis e Inga vera* apresentaram resultados promissores para a atividade antiproliferativa contra as células cancerígenas avaliadas.

A análise fitoquímica permitiu o isolamento de uma chalcona 4’,6’-dihidroxi-3’,5’-dimetil-2’-metoxi chalcona ou dimetil cardamonin, em *Campomanesia reitziana;* da mistura de triterpenos α-amirina e β-amirina e dos flavonoides rutina, quercetina e quercitrina, nas folhas de *Myrcianthes pungens;* e dos terpenos ácido maslínico e ácido ursólico nas cascas de *Plinia edulis.*

7 CONCLUSÕES

Podemos concluir que todas as 14 plantas frutíferas silvestres estudadas apresentaram algum potencial fitoquímico e biológico/farmacológico nos diferentes ensaios desenvolvidos durante este estudo. Entre elas, a *Campomanesia reitziana, a Myrcianthes pungens* e a *Plinia edulis* destacaram-se, mostrando a presença de compostos bastante promissores quanto à atividade analgésica, sendo mais ativos que os fármacos de referência.

Os resultados obtidos até o presente momento são promissores sob o ponto de vista químico e medicinal, incentivando a continuidade dos experimentos a fim de aprofundar o conhecimento dos fitoconstituintes encontrados nas plantas frutíferas silvestres foco deste estudo. Portanto, sugere-se que mais estudos sejam realizados para incrementar a busca por espécies vegetais e compostos (derivados e/ou análogos) com potencial terapêutico visando à descoberta de novos e eficazes agentes medicinais.

MANUSCRITOS SUBMETIDOS PARA PUBLICAÇÃO

1. Luciane Angela Nottar Nesello, Adriana Campos, Theodoro Wagner, Arturo San Feliciano, Fátima de Campos Buzzi, Valdir Cechinel Filho. Chemical composition and antinociceptive potential of *Campomanesia reitziana* fruits. **Journal of Medicinal Food** (FI 1.699), Março 2015. *Aceito com modificações.*

2. Luciane Angela Nottar Nesello, Roseane Leandra da Rosa, Adriana Campos, Sérgio Faloni de Andrade, Valdir Cechinel Filho. Screening of wild fruits with gastroprotective activity in diferente experimental models. **Revista Brasileira de Fruticultura** (FI 0.49), Maio 2015. *Aceito com modificações.*

3. Luciane Angela Nottar Nesello, Adriana Campos, Karla Capistrano, Fátima de Campos Buzzi, Valdir Cechinel Filho. Chemical composition, antinociceptive activity and mechanism of action of *Myrcianthes pungens*. **Jornal of Natural Medicine** (FI 1.593), Junho 2015. *Aceito com modificações.*

4. Luana dos Santos, Luciane Angela Nottar Nesello, Roseane Leandra da Rosa, Adriana Campos, Valdir Cechinel Filho. Phytochemical profile and gastroprotective evaluation of *Eugenia mattosii* D. Legrand. **Fruits** (FI 0.80), Agosto 2015.*Em análise.*

MANUSCRITOS EM ELABORAÇÃO

1. Amanda Lorga de Almeida, Maria Luisa Maes Lima Beleza, Luciane Angela Nottar Nesello, Roseane Leandra da Rosa, Adriana Campos, Valdir Cechinel Filho. Phytochemical profile and potential gastroprotective of *Myrcianthes pungens* fruit. **Revista Brasileira de Fruticultura** (FI 0.49), Outubro 2015.
2. Bárbara Staack Michel, Camille Krug Holz, Luciane Angela Nottar Nesello, Roseane Leandra da Rosa, Adriana Campos, Valdir Cechinel Filho. Potential gastroprotective and phytochemical profile of *Eugenia brasiliensis*. **Fruits** (FI 0.80), Outubro 2015.
3. Marcos Vícius de Lima, Luciane Angela Nottar Nesello, Márcia Maria de Souza, Valdir Cechinel Filho. Neuropharmacological evaluation of the crude methanol extract of *Campomanesia reitziana*. **Natural Product Communications** (FI 0.92), Outubro 2015.

REFERÊNCIAS

ADHIKARY, A.; YADAV, S.K.; BANDYOPADHYAY, S.K.; CHATTOPADHYAY, S. Epigallocatechin gallate accelerates healing of indomethacin-induced stomach ulcers in mice. **Pharmacological Reports**, v. 63, n. 2, p. 527-36, 2011.

AJILA, C.M.; BHAT, S.G.; PRASADA RAO, U.J.S. Valuable components of raw and ripe peels from two Indian mango varieties. **Food Chemistry**, v. 102, n. 4, p. 1006-11, 2007.

ALBUQUERQUE, V.L.M. Revisão bibliográfica das plantas utilizadas para problemas digestórios na comunidade de Caiana dos Mares no município de Alagoa Grande – Paraíba. **Monografia** (Graduação em Farmácia Generalista) Faculdade de Farmácia Generalista, Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba, 2014.

ALBUQUERQUE, H.C.P.; DIAS, J.A.B.; DANTAS, R.S.; CABRAL, I.L.O.; MEDEIROS, A.C.D.; SANTOS, V.L. Potencial atividade antiulcerogênica da espécie *Spondias mombin*. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 10, n. 2, p. 26-9, 2014.

ALIMI, H.; HFAIEDH, N.; BOUONI, Z.; HFAIEDH, M.; SAKLY, M.; ZOURGUI, L.; RHOUMA, K.B. Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Oputia fícus indica f. inermis* root extract in rats. **Phytomedicine**, v. 17, p. 1120-6, 2010.

ALIMI, H.; HFAEIDH, N.; MBARKI, S.; BOUONI, Z.; SAKLY, M.; BEN ROUMA, K. Evaluation of *Opuntia ficus indica f. inermis* fruit juice hepatoprotective effect upon ethanol toxicity in rats. **General Physiology and Biophysics**, v. 31, n. 3, p. 335-42, sep., 2012.

ALQASOUMI, S.; AL-SOHAIBANI, M.; AL-HWIRINY, T.; AL-YAHAYA, M.; RAFATULLAH, S. Rocket “Eruca sativa”. A salad herb with potential gastrict anti-ulcer activity. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 16, p. 1958-65, 2009.

ALMEIDA, J.M.A. Potencial das folhas de *Rudgea viburnoides* (Cham.) Benth (RUBIACEAE) no tratamento da obesidade e suas alterações metabólicas induzidas por dieta em camundongos Balb/c. 2011. 119f. **Dissertação** (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, 2011.

ALVES, M.A.; SOUZA, A.C.M.; GAMARRA-ROJAS, G.; GUERRA, N.B. Fruto de palma [*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller, Cactaceae]: morfologia, composição química, fisiologia, índices de colheita e fisiologia pós-colheita. **Revista Iberoamericana de Tecnologia Postcosecha**, v. 9, n. 1, p. 16-25, 2008.

ALVES, R.R.N.; ROSA, I.L.; SANTANA, G.G. The role of animal-derived remedies as complementary medicine in Brazil. **BioScience***,* v. 57, n. 11, p. 949-55, dec., 2007.

AMARAL, A.C.F.; KUSTER, R.M.; BESSA, W.S.; BARNES, R.A.; KAPLAN, M.A.C.; WESSJOHANN; L.A. Flavonoids and other phenolics from leaves of two *Marlierea* species (Myrtaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29, p. 653-4, 2001.

ANDRADE, J.M.M.; ABOY, A.L.; APEL, M.A.; RASEIRA, M.C.B.; PEREIRA, J.F.M.; HENRIQUES, A.T. Phenolic Composition in Different Genotypes of Guabiju Fruits (*Myrcianthes pungens*) and Their Potential as Antioxidant and Antichemotactic Agents. **Journal of Food Science**, v. 76, n.8, p. C1181-87, 2011.

ANGELO, P.M. JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 661, n. 1, p. 232-40, jan./fev., 2007.

ANTUNES, L.E.C. Amora-preta: nova opção de cultivo no Brasil. **Ciência Rural**, v. 32, n.1, p.151-8, maio, 2002.

APEL, M.A.; SOBRAL, M.; HENRIQUES, A.T. Composição química do óleo volátil de *Myrcianthes* nativas da região sul do Brasil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 3, p. 402-7, jul./set. 2006a.

APEL, M.A.; SOBRAL, M.; ZUANAZZI, J.A.; HENRIQUES, A.T. Essential oil composition of four *Plinia* species (Myrtaceae). **Flavour and Fragrance Journal**, v. 21, n. 3, p. 565-67, may, 2006b.

ARAUJO, D.A.O.V. Avaliação da gastroproteção do óleo essencial do *Protium heptaphyllum* March (Burceraceae) bem como os possíveis mecanismos de ação envolvidos em modelos de úlcera gástrica em ratos. 2012. 127 f**. Dissertação** (Mestrado em Ciências Médicas), Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, 2012.

ARAUJO, V.F.; BIALVES, T.S.; VIZZOTTO, M.; KROLOW, A.C.; FERRI, N.C.; SILVEIRA, A.P. da**. Propriedades funcionais e qualidade físico-química da Cereja-do-Rio-Grande (*Eugenia Involucrata* DC.) *in natura* e processada na forma de geleia**. In: SIMPÓSIO DE SEGURANÇA ALIMENTAR, 4., 2012, Gramado. Anais... Gramado: Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos – RS, 2012.

ARTEEL, G.E.; SIES, H. The biochemistry of selenium and glutathione system. **Environmental Toxicology Pharmacology**, v. 10, n. 4, p. 153-8, sep., 2001.

AWAAD, A.S.; EL-MELIGY, R.M.; SOLIMAN, G.A. Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. **Journal of Saudi Chemical Society**, v.17, p. 101-24, 2013.

BALASUNDRAM, N.; SUNDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. **Food Chemistry**, v. 99, n.1, p. 191-203, 2006.

BAPTISTA, I.C.; GENTA, T.M.S.; CALDERELLI, V.A.S.; MAURÍCIO, A.A.; PORTILHO, M.; MATIOLI, G. Conhecimento da comunidade universitária em relação aos alimentos funcionais. **Acta Scientiarum**, v. 35, n. 1, p. 15-21, jan./jun., 2013.

BARNEBY, R.C. Tidings of Menispermaceae from interior French Guiana and from the Brazilian state of Bahia. **Brittonia**, v. 48, n. 1, p. 20-5, mar., 1996.

BARREIRO, E.J.; VIEGAS, C.J.; BOLZANI, S. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-37, 2006.

BARRIGA, H.G. **Flora Medicinal de Colombia**: Botânica Medica. Bogotá: Tercer Mundo. 2. ed., 1992.

BARROS, T.I.V. O fruto de *Monstera deliciosa*: caracterização físico-química e potencial para produção de aguardente. 2012. 94f. **Dissertação** (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) - Universidade do Algarve, Faro, Portugal. 2012.

BASBAUM, A.I.; BAUTISTA, D.M.; SCHERRER, G.; JULIUS, D. Cellular and moléculas mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267-79, oct., 2009.

BASTING, R.T.; NISHIJIMA, C.M.; LOPES, J.A.; SANTOS, R.C.; PÉRICO, L.L.; LAUFER, S. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and gastroprotective effects of a hydroalcoholic extract from the leaves of *Eugenia punicifolia* (Kunth) DC. in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 157, p. 257-67, nov., 2014.

BELLA CRUZ, A.; Cé BELLA CRUZ, R.; KANEGUSUKU, M.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A.; DELLE MONACHE, F.; NIERO, R. Antimicrobial activity of Rubus imperialis (Rosaceae). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 2, p.256-9, 2006.

BELLA CRUZ, A.B.; EGER, I.; BUENO, E.C.; FREITAS, R.A. **Métodos *in vitro* na avaliação da atividade biológica de produtos naturais e sintéticos**. In: BRESOLIN, T.M.B.; CHECHINEL-FILHO, V. (Org.). Fármacos e Medicamentos: Uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Santos, 2010, cap. 7, p. 175-205.

BELOFSKY, G.; PERCIVILL, D.; LEWIS, K.; TEGOS, G.P.; EKART, J. Phenolic metabolites of *Dalea versicolor* that enhance antibiotic activity against model pathogenic bacteria. **Journal of Natural Products**, v. 67, n.3, p. 481-4, mar., 2004.

BERTÉ, P.E.; LOPES, J.S.; COMANDULLI, N.G.; RANGEL, D.W.; MONACHE, F.D.; CECHINEL FILHO, V.; NIERO, R.; ANDRADE, S.F.; Evaluation of the gastroprotective activity of the extracts, fractions, and pure compounds obtained from aerial parts of *Rubus imperialis* in different experimental models. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 387, p. 313-19, sep./jan. 2014.

BILIA, D.A.C.; BARBEDO, C.J.; CICERO, S.M.; MARCOS-FILHO, J. Ingá: uma espécie importante para recomposição vegetal em florestas ripárias, com sementes interessantes para a ciência. **Informativo ABRATES**, v. 13, p. 26-30, 2003.

BILIA, D.A.C.; MARCOS-FILHO, J.; NOVEMBRE A.D.C.L. Conservação da qualidade fisiológica de sementes de *Inga uruguensis* Hook. et Arn. **Revista Brasileira de Sementes**, v. 20; n.1; p.48-54, 1998.

BOBBIO, P.A.; BOBBIO, F. O. **Introdução a química de alimentos**. 2. ed. São Paulo: Varella, 1995.

BOHS, L. Ethnobotany of the genus Cyphomandra (Solanaceae). **Economic Botany**, v. 43, 143-63, 1989.

BONJOVANI, M.R. Taxa respiratória em sementes recalcitrantes de *Inga vera* Willd. Subsp. *Affinis* (DC.) T.D. Pennington. 2011. 131 p. **Tese** (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu/SP, 2011.

BRACK, P.; KIUPP, V. P.; SOBRAL, M.E.G. Levantamento preliminar de espécies frutíferas de árvores e arbustos nativos com uso atual ou potencial do rio grande do sul. **Revista Brasilieria de Agroecologia**, Porto Alegre, v. 2, n. 1, p. 1769-72, 2007.

BRAZ, D.C.; OLIVEIRA, L.R.S.; VIANA, A.F.S.C. Atividade antiulcerogênica do extrato aquoso da *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 1, p. 86-90, jul. 2013.

BRENNAN, F.B.; CARR, D.B.; COUSINS, M. Pain management: a fundamental human right. **Pain Medicine**, v. 105, n. 1, p. 205-21, jul., 2007.

BRENNAN, S.F.; CANTWELL, M.M.; CARDWELL, C.R.; VELENTZIS, L.S.; WOODSIDE, J.V. Dietary patternsandbreastcancerrisk: a systematic review and meta-analysis. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 91, n. 5, p. 1294-302, may, 2010.

BUSH, K. Antibacterial drug discovery in the 21 st century. **Clinical Microbiology Infection**, v. 10, Suppl 4, p. 10-7, nov., 2004.

BURCI, L.M. Avaliação do potencial gastroprotetor e cicatrizante da fração diclorometano e da piplartina obtidos dos frutos *Piper tuberculatum* Jacq. em ratas. **Dissertação.** 2011. 121 f. (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba, 2011.

CAMARA, A.T.R. Armazenamento de sementes pré-germinadas de *Inga vera* Willd. 2011. 40f. **Dissertação** (Mestrado em Ciência Florestal) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu/SP, 2011.

CAMPOS, A.; MALHEIROS, A.; NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, V. **Biodiversidade brasileira** (terrestre e marinha): uma vasta fonte de agentes anticâncer. In: SAN FELICIANO, A.; CECHINEL FILHO, V. Descoberta, desenho e desenvolvimento de novos agentes anticâncer no âmbito do programa Iberoamericano CYTED. Itajaí: UNIVALI, 2014. p. 193-218.

CAMPOS-BUZZI, F.; CAMPOS, J.P.; TONINI, P.P.; CORRÊA, R.; YUNES, R.A.; BOECK, P.; CECHINEL-FILHO, V. Antinociceptive effects of synthetic chalcones obtained from xanthoxyline. **Archives of Pharmazie,** v. 339, n. 7, p. 361-5, jul., 2006.

CANTARELLI, A.P. Estudo da utilização de plantas medicinais pelos usuários do SUS e das práticas dos profissionais de saúde de Doutor Mauricio Cardoso em

relação à fitoterapia. 2012. 70 f. **Monografia** (Especialização em Gestão em Saúde/UAB) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

CARDOSO, C.A.; SALMAZZO, G.R.; HONDA, N.K.; PRATES, C.B.; VIEIRA, M.C.; COELHO. Antimicrobial activity of the extracts and fractions of hexanic fruits of *Campomanesia* species (Myrtaceae). **Journal of Medicinal Food**, v. 13, n. 5, p. 1273-6, oct., 2010.

CARMO, M. R. B.; ASSIS, M. A. Caracterização florística e estrutural das florestas naturalmente fragmentadas no Parque Estadual do Guartelá, município de Tibagi, estado do Paraná. **Acta Botânica**, v. 26, n. 1, p. 133-45, 2012.

CARNEIRO, F.M.; SILVA, M.J.P.; BORGES, L.L.; ALBERNAZ, L.C.; COSTA, J.D.P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75 jul./dez. 2014.

CARVALHO, A.J.S.; ISHIKAWA, T.; GOUVÊA, C.M.C.P. Aqueous extract of *Plinia edulis* leaves: Antioxidant activity and cytotoxicity to human breast cancer MCF-7 cell line. **South African Journal of Botany**, v. 81, p. 1-7, apr., 2012.

CASTRO, D.S.B. Obtenção de extrato de pitaya e avaliação da sua atividade antioxidante e antiproliferativa em linhagens celulares humanas de câncer de mama. 2015. 91f. **Dissertação** (Mestrado em Alimentos e Nutrição) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2015.

CASTRO, L.P.; COELHO, L.G.V.; VIEIRA, W.L.S.V.; RODRIGUES, M.A.G. **Úlcera Péptica Gastroduodenal**. Tratado de Clínica Médica. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009.

CAVA, M.P.; BUCK, K.T.; NOGUCHI, I.; SRINIVASAN, M.; RAO, M.G. The alkaloids of *Abuta imene* and *Abuta refuscens*. **Tetrahedron**, v. 31, n. 15, p. 1667-9, 1975.

CAYUPÁN, Y.S.C; OCHOA, M.J.; NAZARENO, M.A. Health-promoting substances and antioxidant properties of *Opuntia* sp. fruits. Changes in bioactive-compound contents during ripening process. **Food Chemistry**, v. 126, n. 2, p. 514-9, 2011.

CECHINEL-FILHO, V. **Medicamentos de origem vegetal**: atualidades, desafios, perspectivas. Itajaí: Univali, 2015, 192p.

CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, A.R., DE CAMPOS, R.O.; MIGUEL, O.G.; YUNES, R.A., FERRARI, F.; MESSANA, I.; CALIXTO, J.B. Chemical and pharmacological studies of *Phyllanthus caroliniensis* in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 48, n. 12, p 1231-6, 1996.

CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1998.

CHEN, D.; WAN, S.B.; YANG, H.; YUAN, J.; CHAN, T.H.; DOU, Q.P. EGCG, green tea polyphenols and their synthetic analogs and prodrugs for human cancer prevention and treatment. **Advances in Clinical Chemistry**, v.53, p.155-77, 2011.

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**; Approved Standard M07-A8. CLSI, Wayne, PA, 2009.

COELHO, F.M.M.C. *Helicobacter pylori*: eficácia da terapêutica. 2013. 60 f. **Dissertação** (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugual. 2013.

COLEY, P.D.; LOKVAM, J.; RUDOLPH, K.; BROMBERG, K.; SACKETT, T.E.; WRIGHT, L.; BRENES-ARGUEDAS, T.; DVORETT, D.; RING, S.; CLARK, A.; BAPTISTE, C.; PENNINGTON, R.T.; KURSAR, T.A. Divergent defensive strategies of young leaves in two species of *Inga*. **Ecology**, v. 86, n. 10, p. 2633-43, 2005.

COLLIER, H.D.J.; DINNEEN, L.C.; JOHNSON, C.A.; SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy***,* v. 32, n. 2, p. 295-310, feb., 1968.

COMETA, M.F.; FORTUNA, S.; PALAZZINO, G.; VOLPE, M.T.; SALGADO, E.R.; NICOLETTI, M.; TOMASSINI, L. New colinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids form *Abuta grandifolia*. **Fitoterapia**, v. 83, p. 476-80, 2012.

CORADIN, L.; SIMINSKI, A.; REIS, A. **Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial**: Plantas para o Futuro – Região Sul. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2011.

CORREA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Brasília: IBDF, 1984, 747p.

CORRÊA, R.; PEREIRA, M.A.S.; BUFFON, D.;dos SANTOS, l.; CECHINEL FILHO, V.; SANTOS, A.R.; NUNES, R.J.; Antinociceptive properties of chalcones. Structure-activity relationships. **Archiv der Pharmazie**, v. 334, n. 10, p. 332-4, 2001.

CORREA, S.M.V.; CONSERVA, L.M.; MAIA, J.G.S. Constituents of roots of *Inga edulis* var. *parviflora*. **Fitoterapia**, v. 66, n. 4, p. 366-79, 1995.

COSKUN, O.; KANTER, M.; ARMUTC, U.F.C. et al. Protective effects of quercetin, a flavonoid antioxidant, in absolute ethanol-induced acute gastric ulcer. **European Journal of General Medicine**, v. 1, n. 3, p. 37-42, 2004.

COUTINHO, I.D. Estudo químico e atividades biológicas de*Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg (Myrtaceae). 2008. 159p. **Dissertação** (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, Campo Grande, 2008.

COUTINHO, I.D.; KATAOKA, V.M.F.; HONDA, N.K.; COELHO, R.G.; VIEIRA, M.C.; CARDOSO, C.A.L. Influência da variação sazonal nos teores de flavonoides e atividade antioxidante das folhas de *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg, Myrtaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 322-7, jun./jul., 2010.

COUTINHO, M.A.S.; MUZITANO, M.F.; COSTA, S.S. Flavonoides: potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241-56, 2009.

CRAGG, G.M.; GROTHAUS, P.G.; NEWMAN, D.J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 7, p. 3012-43, jul., 2009.

CRAGG, G.M.; NEWMAN, D.J. Plants as a source of anti-cancer agents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n.1-2, p.72-9, aug., 2005.

CRAGG, G.M.; NEWMAN, D.J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 6, p.3670-95, jun., 2013.

CRUZ, F. Sistemática e Filogenética Molecular do gênero Hexachlamys (Myrtaceae) através do uso de marcadores plastidiais e nucleares. 2012. 71 f. **Dissertação** (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

CUSHNIE, T.T.P.; LAMB, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 5, p. 343-56, nov., 2006.

DALLA NORA, C. Caracterização, atividade antioxidante "in vivo" e efeito do processamento na estabilidade de compostos bioativos de araçá vermelho e guabiju. 2012. 90 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, 2012.

DALLA NORA, C.; MULLER, C.D.; BONA, G.S. RIOS, A.O.; HERTZ, P.F.; JABLONSKI, A.; JONG, E.V.; FLÔRES, S.H. Effect of processing on the stability of bioactive compounds from red guava (*Psidium cattleyanum* Sabine) and guabiju (*Myrcianthes pungens*). **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 34, n. 1, p. 18-25, maio, 2014.

DANTAS, A.M. Avaliação da toxicidade e atividade antiulcerogênica das folhas de *Spondias purpurea* L. 2012. 23 f. **Monografia** (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012.

DENG, Y.; YU, Y.; LUO, H.; ZHANG, M.; QIN, X.; LI, L. Antimicrobial activity of extract and two alkaloids from traditional Chinese medicinal plant *Stephania dielsiana*. **Food Chemisky**, v. 124, n. 4, p. 1556-60, feb., 2011.

DEORE, A.B.; SAPAKAL, V.D.; DASHPUTRE, N.L.; NAIKWADE, N.S. Antiulcer activity of *Garcinia indica* linn fruit rinds**. Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, n. 5, p.151-4, 2011.

DREOSTI, J.E. Antioxidant polyhenols in tea, cocoa, and wine. **Nutrition**, v. 16, n.7-8, p. 692-4, jul./aug., 2000.

DESOTI, V.C.; MALDANER, C.L.; CARLETTO, M.S.; HEINZ, A.A.; COELHO, M.S.; PIATI, D.; TIUMAN, T.S. Triagem fitoquímica e avaliação das atividades antimicrobiana e citotóxica de plantas medicinais nativas da região oeste do estado do Paraná. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 15, n. 1, p. 3-13, jan./abr., 2011.

DIAS, M.O.; HAMERSKI, L.; PINTO, C.A. Separação semipreparativa de α e β-amirina por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v. 34, n.4, p. 704-6, 2011.

DICKEL, M,L; RATES, S.M.; RITTER, M.R. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, n. 1, p. 60-71, jan., 2007.

DONATINI, R.S.; ISHIKAWA, T.; BARROS, S.B.M.; BACCHI, E.M. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1, p. 89-94, jan./mar., 2009.

DONATO, A.M.; MORRETES, B.L. *Plinia edulis* - leaf architecture and scanning electron micrographs. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**,v. 23, n. 3, p. 410-8, may/jun., 2013.

DUBIN, A.E.; PATAPOUTIAN, A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. Review series. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3760-72, nov., 2010.

DUBUISSON, D.; DENNIS, S.G. The formalin test: a quantitative study of the analgesiceffects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. **Pain**, v. 4, n. 2, p.161-174, dec., 1977.

ERCISLI, S.; ORHAN, E. Chemical composition of white (*Morus alba*), red (*Morus rubra*) and black (*Morus nigra*) mulberry fruits. **Food Chemistry**, v. 103, n. 4, p. 1380-4, dez. 2007.

ESPINEL-INGROFF, A.; PFALLER, M.A. Antifungal agents and susceptibility testing. In: MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A.; TENOVER, F.C.; YOLKEN, R.H. **Manual of Clinical Microbiology**, 6. ed. Washington: ASM, 1995.

ESPINOZA, T.J.O. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. **Revista de Gastroenterología del Perú,** v. 31, n. 1, p. 49-55, ene./mar., 2011.

FANG, S.H.; HOU, Y.C.; CHAO, P.D.L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of morin and cyclosporin. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 205, n. 1, p. 65-70, may. 2005.

FEUGANG , J.M.; KONARSKI, P.; ZOU, D.; STINTZING, F.C.; ZOU, C. Nutritional and medicinal use of Cactus pear (*Opuntia* spp.) cladodes and fruits. **Frontiers in Bioscience**, v. 11, p. 2574-89, sep., 2006.

FIGLIOLIA, M.B.; KAGEYAMA, P.Y. Maturação de sementes de *Inga uruguensis* Hook et Arn em floresta ripária do rio Moji Guaçu, Município de Moji Guaçu, SP. **Revista do Instituto Florestal**, São Paulo, v.6, p.13-52, 1994.

FORMICA, J.V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. **Food and Chemical Toxicology***,* v. 33, p. 1061-80, 1995.

FORZZA, R.C.; BAUMGRATZ, J.F.A.; BICUDO, C.E.M.; CARVALHO JR., A.A.; COSTA, A.; COSTA, D.P.; HOPTINS, M. et al. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, v. 1 e v. 2, 2010.

FRANÇA, E.J.; NADAI FERNANDES, E.A.; BACCHI, M.A.; RODRIGUES, R.R; VERBURG, T.G. Inorganic chemical composition of native trees of the Atlantic Forest. **Environmental Monitoring And Assessment**, v. 102, p.349-57, 2005.

FRATI-MUNARI, A.C.; GORDILLO, B.E.; ALTAMIRANO, P.; ARIZA, C.R. Hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* Lemaire in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 11, n. 1, p. 63-6, 1988.

FURTADO, B.F.; AQUINO, F.J.T.; NASCIMENTO, E.A.; MARTINS, C.M.; MORAIS, S.A.L.; CHANG, R.; CUNHA, L.C.S.; LEANDRO, L.F.; MARTINS, C.H.G.; MARTINS, M.M.; SILVA, C.V da.; MACHADO, F.C.; OLIVEIRA, A. de. Seasonal variation of the chemical composition and antimicrobial and cytotoxic activities of the essencial oils from Inga laurina (Sw.) Willd. **Molecules**, v. 19, p. 4560-77, abr., 2014.

GADOTTI, V.M.; SCHMELING, L.O.; MACHADO, C.; LIZ, F.H.; CECHINEL-FILHO, V.; MEYRE-SILVA, C.; SANTOS, A.R.S. Antinociceptive action of the extract and the flavonoid quercitrin isolated from *Bauhinia microstachya* leaves. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, n. 10, 1345-51, oct., 2005.

GALATI, E.M.; MONDELLO, M.R.; GIUFFRIDA, D.; DUGO, G.; MICELI, N.; PERGOLIZZI, S.; TAVIANO, M.F. Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 17, p. 4903-8, 2003.

GARBIN, V.P. Análise da atividade antimicrobiana dos extratos dos frutos, óleos das sementes e fungos isolados da palmeira Juçara (*Euterpe edulis* Martius 1824). 2011. 86 f. **Dissertação** (Mestrado em Microbiologia, Patologia e Parasitologia). Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba, 2011.

GARCÍA-LAFUENTE, A.; GUILLAMON, E.; VILLARES, A.; ROSTAGNO, M.A.; MARTYNES, J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular diseases. **Inflammation Research**, v. 58, v. 9, p. 537-552, 2009.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E.; SILVA, R. S. J.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 491-505, oct./dec., 2004.

GARAVITO, G.; RINCÓN, J.; ARTEAGA, L.; HATA, Y.; BOURDY, G.; GIMENEZ, A.; PINZÓN, R.; DEHARO, E. Antimalarial activity of some Colombian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, p. 460-2, apr., 2006.

GAZOLA, H.B.; SCHIEFERDECKER, M.E.M. Utilização de nutrientes imunomoduladores na síndrome da anorexia e caquexia em câncer. **Nutrição em Pauta**, São Paulo, ano XV, n. 83, p. 22-6, mar./abr., 2007.

GAZOLA, M.B. Caracterização de polpas e bebidas à base de extrato hidrossolúvel de soja, amora, pitanga e mirtilo – análises reológicas, fitoquímicas, físico-químicas, microbiológicas e sensoriais. 2014. 215f. **Dissertação** (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2014.

GENOVESE, M. I.; PINTO, M. S.; GONÇALVES, A. E. S. S.; LAJOLO, F. M. Bioactive compounds and antioxidant capacity of exotic fruits and commercial frozen pulps from Brazil. **Food Science and Technology International**, v. 14, n. 3, p. 207-14, 2008.

GEORGE, B.P.; PARIMELAZHAGAN, T.; KUMAR, Y.T.; SAJEESH, T. Antitumor and wound healing properties of *Rubus ellipticus* Smith. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 1, n. 1, p. 1-8, nov., 2013a.

GEORGE, B.P.; PARIMELAZHAGAN, T.; SARAVANAN, S.; CHANDRAN, R. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties of *Rubus niveus* Thunb. root acetone extract. **Pharmacologia**, v. 4, n. 3, p. 228-35, 2013b.

GIBBONS, S. Plants as a source of bacterial resistant modulators and anti-infective agents**. Phytochemistry**, v. 4, p. 63-78, 2005.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-81, 2007.

GOMES, R.V.R.S.; VILELA, V.L.R.; GOMES, E.N.; MAIA, A.J.; ATHAYDE, A.C.R. Análise fitoquímica de extratos botânicos utilizados no tratamento de helmintoses gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Revista Caatinga**, v. 24, n. 4, p. 172-7, 2011.

GONZÁLEZ, A.G.; AGUIAR, Z.E.; LUIS, J.G.; RIVERA, A.; CALLE, J.; GALLO, G. A C-methyl chalcone from *Dalea caerullea*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 7, p. 2565-6, jul., 1992.

GOULD, W.P.; HALLMAN, G.J. Laboratory and field infestation studies on *Monstera* to determine its host status in relation to the caribbean fruit fly (Diptera: Tephritidae). **Florida Entomologist**, v. 84, n. 3, p. 437-8, 2001.

GRESSLER, E.; PIZO, M.A., MORELLATO, L.P.C. Polinização e dispersão de sementes em Myrtaceae do Brasil. **Revista Brasileira de Botânica**,v. 29, p. 509-30, 2006.

GRASSI, L.T. Chenipodium ambrosioides L. – Erva de Santa Maria (Amaranthaceae): Estudo do potencial anti-inflamatório, antinociceptivo e cicatrizante. 2011. 147 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Itajaí, 2011.

GUERRA, M.R.; GALLO, C.V.M.; MENDONÇA, G.A.S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 227-34, 2005.

GUIMARÃES, A.G.; SILVA, F.V.; XAVIER, M.A.; SANTOS, M.R.; OLIVEIRA, R.C.; OLIVEIRA, M.G.; DE SOUZA, C.C.; QUINTANS-JUNIOR, L.J. Orafacial analgesic-like activity of carvacrol in rodents. **Zeitschrift für Naturforshung C**, v. 67, n.9-10, p. 481-5, sep./oct., 2012.

GUO, C.; YANG, J.; WEI, J.; LI, Y.; XU, J.; JIANG, Y. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. **Nutrition Research**, v. 23, n. 12, p. 1719-26, dec., 2003.

HAIDA, K.S.; SILVA, F.J.; COELHO, S.R.M. et al. Caracterização físico-química e atividade antioxidante de amoreira-preta (*Morus nigra L.).* **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Cascavel, v. 12, n. 40, p. 21-8, abr./jun., 2014.

HAMAISHI, K.; KOJIMA, R.; ITO, M. Anti-ulcer effect of tea catechin in rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 11, p. 2206-13, nov., 2006.

HANNUM, S.M. Potential impact of strawberries on human health: a review of the science. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 44, n.1, p. 1-17, 2004.

HANSSON, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England Journal Medicine**, v. 352, n. 16, p.1685-95, apr., 2005.

HARBORNE, J.B.; WILLIAMS, C.A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 52, n. 6, p. 481-504, nov., 2000.

HOEFLER, R.; LEITE, B.F. Segurança do uso contínuo de inibidores de bomba de prótons. **Farmacoterapêutica,** Ano XIV, n. 1/2, p.1-6, jan./abr., 2009.

HOLETZ, F.B.; PESSINI, G.L.; SANCHES, N.R.; CORTEZ, D.A.G.; NAKAMURA, C.V.; DIAS FILHO, B.P. Screening of osme plants use in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. Memórias do Instituto oswaldo Cruz, v. 97, n.7, p. 1027-31, 2002.

HOLANDA PINTO, S.A; PINTO, L.M.; GUEDES, M.A.; CUNHA, G.M.; CHAVES, M.H.; SANTOS, F.A.; RAO, V.S Antinoceptive effect of triterpenoid alpha,beta-amyrin in rats on orofacial pain induced by formalin and capsaicin. **Phytomedicine**, v. 15, n. 8, 630-34, aug., 2008.

HSU, C.C.; GUO, Y.R.; WANG, Z.H.; YIN, M.C. Protective effects of an aqueous extract from pepino (*Solanum muricatum* Ait.) in diabetic mice. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 91, n. 8, p. 1517-22, jun., 2011.

HUNSKAAR, S.; FASMER, O.B.; HOLE, K. Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n. 1, p. 69-76, jun., 1985.

HUNSKAAR, S; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v. 30, n.1, p. 103-14, jul., 1987.

IBRAF – Instituto Brasileiro de Frutas. **Retrospectiva Analítica 2010 da Cadeia Produtiva das Frutas**. Disponível em: http://www.ibraf.org.br. Acesso em: 20 de fevereiro de 2014.

IKEMORI, E.H.A.; OLIVEIRA, T.; SERRALHEIRO, I.F.D.; SHIBUYA, E.; COTRIM, T.H.; TRINTIN, L.A.; ASSAF, L. **Nutrição em Oncologia**, p. 137-42. São Paulo: Tecmedd, 2003.

INCA – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006.

INCA – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. **Estimativa 2014 – Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2014.

IRWIN, M.R. Inflammation at the intersection of behavior and somatic symptoms. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 605-20, set., 2011.

ISHIKAWA, T.;KATO, E.T.M.; YOSHIDA, M.; KANEKO, T.M.Morphoanatomic aspects and phytochemical screening of *Plinia edulis* (Vell.) Sobral Myrtaceae. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n.3, p. 515-20, jul./set., 2008a.

ISHIKAWA, T.; DONATINI, R.S.; DIAZ, I.E.C.; YOSHIDA, M.; BACCHI, E.M.; KATO, E.T.M. Evaluation of gastroprotective activity of *Plinia edulis* (Vell.) Sobral (Myrtaceae) leaves in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, p. 527-9, 2008b.

ISHIKAWA, T.; NAVARRO, L.B.; DONATINI, R.S.; BACCHI, E.M.; KATO, E.T.M.; VILEGAS, W.; YOSHIDA, M. Gastroprotective property of *Plinia edulis* (Vell.) Sobral (Myrtaceae): The role of triterpenoids and flavonoids. **Pharmacology Online**, v. 1, p. 36-43, apr., 2014.

ITHARAT, A.; HOUGHTON, P.J.; ENO-AMOOQUAYE, E.; BURKE, P.J.; SAMPSON, J.H.; RAMAN, A. In vitro cytotoxic activity of thai medicinal plants used traditionally to treat cancer. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 90, n. 1, p. 33-8, jan., 2004.

JOLY, A.B. **Botânica:** introdução à taxonomia vegetal. 13. ed. São Paulo: Nacional, 2005. 777p.

JUDD, W.S.; CAMPBELL, C.S.; KELLOGG, E.A.; STEVENS, P.F.; DONOGHUE, M.J. **Sistemática vegetal**: um enfoque filogenético. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 612p.

KAHRAMAN, A.; ERKASAP, N.; KÖKEN, T.; SERTESER, M.; AKTEPE, F.; ERKASAP, S. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanolinduced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, n.1-3, p. 133-42, feb., 2003.

KANEGUSUKU, M.; SBORS, D.; BASTOS, S. E.; SOUZA, M.M.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A.; DELLE MONACHE, F.; NIERO, R. Phytochemical and analgesic activity of extract, fractions and a 19-hydroxyursane-type triterpenoid obtained from *Rubus rosaefolius* (Rosaceae), **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 5, p. 999-1002, may, 2007.

KAUR, C.; KAPOOR, H. C. Antioxidants in fruits and vegetables – the millennium's health. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 36, p. 703-25, 2001.

KHAZIR, J.; RILEY, D.L.; PILCHER, L.A.; DE-MAAYER, P.; MIR, B.A. Anticancer agents from diverse natural sources. **Natural Product Communications**, v. 9, n. 11, p. 1655-69, 2014.

KING, A.; YOUNG, G. Chracteristics and occurrence of phenolics phytochemicals. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 99, n. 2, p. 213-8, feb., 1999.

KLAFKE, J.Z.; SILVA, M.A.; PANIGAS, T.F.; BELLI, K.C.; OLIVERIRA, M.F.; BARICHELLO, M.M.; RIGO, F.K.; ROSSATO, M.F.; SOARES dos SANTOS, A.R.; PIZZOLATTI, M.G.; FERREIRA, J.; VIECILI, P.R. Effects of *Campomanesia xanthocarpa* on biochemical, hematological and oxidative stress parameters in hypercholesterolemic patients. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, n. 2, p.299-305, feb., 2010.

KLEIN-JÚNIOR, L.C. Contribuição ao estudo farmacognóstico de *Polygala cyparissias* Saint-Hilaire & Moquin (POLYGALACEAE): Aspectos químicos e avaliação de seu potencial gastroprotetor e anti-hipernociceptivo. 2011. 151f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Itajaí, 2011.

KLEIN-JÚNIOR, L.C.; SANTIN, J.R.; NIERO, R.; ANDRADE, S.F.; CECHINEL-FILHO, V. The therapeutic lead potential of metabolites obtained from natural sources for the treatment of peptic ulcer. **Phytochemistry Reviews***,* v.11, n. 4, p. 567-616, dec., 2012.

KUMAR, G.P.; KHANUM, F. Neuroprotective potencial of phytochemicals. **Farmacognosy reviews**, v. 6, n. 12, p. 81-90, jul., 2012.

KUTI, J.O. Antioxidant compounds from four *Opuntia* cactus pear fruit varieties. **Food Chemistry**, v. 85, n. 4, p. 527-33, may, 2004.

LAPA, F.R.; GADOTTI, V.M.; MISSAU, F.C.; PIZZOLATTI, M.G.; MARQUES, M,.C.; DAFRÉ, A.L.; FARINA, M.; RODRIGUES, A.L.; SANTOS, A.R.Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and the flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in mice. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 104, n. 4, p. 306-15, 2009.

LAURA, A.L.C. Efeitos da ingestão de extrato hidroacetônico de *Maytenus ilicifolia* e hidroetanólico de *Achyrocline alata* em ratas prenhes e seus fetos. 2009. 196f. **Tese** (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande. 2009.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. **Pharmacological Reviews**. v. 53, n.4, p. 597–652, dec., 2001.

LEGRAND, C.D.; KLEIN, R.M. Mirtaceas suplemento I: espécies novas para Santa Catarina. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1977. 34p.

LEE, S. J.; UMANO, K.; SHIBAMOTO, T.; LEE, K. G. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum*) and thyme leaves (*Thymes vulgaris* L.) and their antioxidant properties. **Food Chemistry**, v. 91, n. 1, p. 131-7, 2005.

LEITE, I.A.; MORAIS, A.M. de; SILVA DO Ó, K.D.; CARNEIRO, R.G.; LEITE, C.A. A etnobotânica de plantas medicinais no município de São José de Espinharas, Paraíba, Brasil. **Biodiversidade**, v. 14, n. 1, p. 22-30, 2015.

LEMOS, M.; SANTIN, J.R.; KLEIN JUNIOR, L.C.; NIERO, R.; ANDRADE, S.F. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. *acephala* DC in different animal models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 2, p. 503-7, 2011.

LEONG, L.P.; SHUI, G. An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. **Food Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 69-75, jan., 2002.

LIMA, M.R.F.; LUNA, J.S.; DANTOS, A.F.; ANDRANDE, M.C.C.; SANT'ANA, A.E.G.; GENET, J.P.; MARQUEZ, B.; NEUVILLE, L.; MOREAU, N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, n. 1-2, p. 137-47, apr., 2006.

LIMBERGER, R.P.; SOBRAL, M.; HENRIQUES, A.T.; MENUT, C.; BESSIÈRE, J.M. Óleos voláteis de espécies de *Myrcia* nativasdo Rio Grande do Sul. **Química Nova***,* v. 27, p. 916-19, 2004.
LIU, R.H. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 12, p. 3479S-85S, dec., 2004.

LISTA DE ESPÉCIES DA FLORA DO BRASIL. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>. Acesso em: 30 Nov. 2015.

LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain**, v. 137, n. 3, p. 473-7, jul., 2008.

LOGANAYAKI, N.; SIDDHURAJU, P.; MANIAN, S. Antioxidant, anti-inflammatory andanti-nociceptive effects of *Ammannia baccifera* L. (Lythracceae), a folklore medicinal plant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.140, n.2, p.230-3, mar., 2012.

LORENZI, H.; BACHER, L.; LACERDA, M.; SARTORI, S. **Frutas brasileiras e exóticas cultivadas**: de consumo *in natura*. 2. ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2009, 627p.

MADALOSSO, R.C. Avaliação da toxicidade aguda e da atividade gastroprotetora de extratos de *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav. em roedores. 2011. 116f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

MAGINA, M.D.; DALMARCO, E.M.; DALMARCO, J.B.; COLLA, G.; PIZZOLATTI, M.G.; BRIGHENTE, I.M.C. Bioactive triterpenes and phenolics of leaves of Eugenia brasiliensis. **Quimica Nova**, v. 35, n. 6, p. 1184-8, oct./jan., 2012.

MALHEIROS, A.; BITTENCOURT, C.M.S.; NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, V. Considerações gerais sobre aspectos químicos e biológicos de plantas medicinais. In: BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEL-FILHO, V. **Fármacos e medicamentos: uma abordagem multidisciplinar.** São Paulo: Santos, 2010. p. 17-44.

MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. **American Journal of Clinical Nutrition**,v. 79, n. 5, p. 727-47, may., 2004.

MARCHAND, S. The physiology of pain mechanism: form the periphery to the brain. **Reumatic Disease Clinics of North America**, v. 34, n. 2, p. 285-309, may., 2008.

MARKMAN, B.E.; BACCHI, E.M.; KATO, E.T. Antiulcerogenic effects of *Campomanesia xanthocarpa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 1, p.55-7, sep., 2004.

MARO, L.A.C.; PIO, R.; GUEDES, M.N.S.; ABREU, C.M.P.; CURI, P.N. Bioactive compounds, antioxidant activity and mineral composition of fruits of raspberry cultivars grown in subtropical areas in Brazil. **Fruits**, v. 68, n. 3, p. 209-17, may, 2013.

MARTINÉZ-NAVARRETE, N.; VIDAL, M.M.C.; LAHUERTA, J.J.M. Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. **Actividad Dietética**, v. 12, n. 2, p. 64-8, dec., 2008.

MARTINEZ-ROMERO, D.; SERRANO, M.; VALERO, D. Physiological changes in pepino (*Solanum muricatum* Ait.) fruit stored at chilling and non-chilling temperatures. **Postharvest Biology and Technology**, v. 30, p. 177-86, 2003.

MARTINS, J.L.R.; CARVALHO, A.G.; SANTOS, S.C.; COSTA, E.A. Atividade anti-ulcerogênica da Fração Aquosa do Extrato Hidroacetônico (FHAP) das folhas de *Eugenia uniflora*L. em modelo de lesões gástricas induzidas por estresse em camundongos. **Revista deBiotecnologia &Ciência**, v. 1, n. 2, 2013.

MATOS, J.C.; PELLOSO, S.M.; CARVALHO, M.D.B. Prevalência de fatores de risco para o câncer de mama no município de Maringá, Paraná, Brasil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 352-9, may/jun., 2010.

MAYO, S.F.; BOGNER, J.; BOYCE, P.C. The genera of Araceae Project. **Acta Botanica Yunnanica**, Suppl X, p. 4-11, 1998.

McCURDY, C.R.; SCULLY, S.S. Analgesic substances derived from natural products (natureceuticals). **Life Sciences**, n. 78, n. 5, p. 476-84, dec., 2005.

MELIM, C.; ALVES, A.D.; MARTINS, D.T.O.; BELLA-CRUZ, A.; QUINTAL, Z.R.M.; GUIMARÃES, K.; CECHINEL-FILHO, V.; NIERO, R. Antimicrobial activity of extracts and fractions from aerial parts of selected plants (*Garcinia achachairu, Macrosiphonia velame, Rubus niveus* and *Pilea microphylla*) against some pathogenic microorganisms. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 11, p. 1567-9, oct., 2013.

MELO, E.A.; ANDRADE, R.A.M.S. Compostos bioativos e potencial antioxidante de frutos do umbuzeiro. **Alimentos e Nutrição**, v. 21, n. 3, p. 453-7, jul./set. 2010.

MELO, E.A.; MACIEL, M.I.S.; LIMA, V.L.A.G.; NASCIMENTO, R.J. Capacidade antioxidante de frutas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, p. 193-201, abr./jun., 2008.

MERKEN, H.M.; BEECHER, G.R. Measurement of food flavonoids by high-performance liquid chromatography: A review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 3, p. 577-99, feb., 2000.

MERTZ, C.; BRAT, P.; CARIS-VEYRAT, C.; GUNATA, Z. Characterization and thermal lability of carotenoids and vitamin C of tamarillo fruit (Solanum betaceum Cav.). **Food Chemistry**, v. 119, p. 653-9, 2010.

MESSIAS, K.L.S.; CAMPOS-BUZZI, F.; FISCHER, L.G.O.; MALHEIROS, A.; MONACHE, F.D.; CECHINEL-FILHO, V. Chemical composition and analgesicactivity of the leaves and branches of *Marlierea tomentosa* Camb. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1747-9, 2008.

MEYR, A.J.; SAFFRAN, B. The pathophysiology of the chronic pain cycle. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 25, n. 3, p.327-46, jul., 2008.

MEYR, A.J.; STEINBERG, J.S. The physiology of the acute pain pathway. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 25, n. 3, p.305-26, jul., 2008.

MEYRE-SILVA, C.; MORA, T.C.; BIAVATTI, M.W.; SANTOS, A.R.; DAL-MAGRO, J.; YUNES, R.A.; CECHINEL-FILHO V. Preliminary phytochemical and pharmacological studies of *Aleurites moluccana* leaves [L.] Willd. **Phytomedicine**, v. 5, n. 109-13, 1998.

MEYRE-SILVA, C.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; SANTOS, A.R.S.; SCHMELING, L.O.; GADOTTI, V.M.; LIZ, F.; CECHINEL-FILHO, V. Phytochemical and pharmacological analysis of *Bauhinia microstachya* (Raddi) Macbr. (Leguminosae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 56, n.11-12, p. 939-42. nov./dec., 2001.

MIRANDA, M.A. Uso etnomedicinal do chá de *Morus nigra L*. no tratamento dos sintomas do climatério de mulheres de Muriaé, Minas Gerais, Brasil. **HU Revista**, v. 36, n. 1, p. 61-8, jan./mar., 2010.

MIZUI, T.; DOTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 33, n. 5, p. 939-45, 1983.

MOREIRA, F. **Plantas que curam**: cuide da sua saúde através da natureza. 9.ed. Hemus, 2011.

MORENO-ALVAREZ M.J., GIRÁN N., SERRANO K., GARCÍA D., BELÉN CAMACHO D.R. Evaluación microbiológica y fisoquímica de néctares pasteurizados elaborados con pulpa de tomate de árbol (*Cyphomandra betaceae* Sendth). **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 53, n.3, p. 282-6, set., 2003.

MORRIS, M.C.; EVANS, D.A.; BIENIAS, J.L.; TANGNEY, C.C.; BENNETT, D.A.; AGGARWAL N.; WILSON, R.S.; SCHERR, P.A. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. **JAMA**, v. 287, n. 24, p. 3230-7, jun., 2002.

MORTON, T.C. Chemotaxonomic significance of hydroxylated pipecolic acids in Central American *Inga* (Fabaceae: Mimosoideae: *Ingeae*). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 26, n. 4, p. 379-401, jun., 1998.

MOTA, K.S.L.; DIAS, G.E.N.; PINTO, M.E.F.; LUIZ-FERREIRA, A.; SOUZABRITO, A.R.M.; HIRUMA-LIMA, C.A. et al. Review: Flavonoids with gastroprotective activity. **Molecules**, n. 14, p. 979-1012, 2009.

MOURA, P.H.A. Fenologia e produção de cultivares de framboeseiras e “Boysenberry” em clima tropical de altitude com inverno ameno. 2013. 50f. **Dissertação** (Mestrado em Produção Vegetal) - Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2013.

MUSCHIETTI, L.V.; MARTINO, V.S. Actividades biológicas de los flavonoides naturales. In: YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V. (Org.) **Química de produtos naturais**: novos fármacos e a moderna farmnacognosia. 4. ed. UNIVALI: Itajaí, 2014.

NACZK, M.; SHAHIDI, F. Extraction and analysis of phenolics in food. **Journal of Chromatografy A**, v. 1054, n. 1/2, p. 95-111, 2004.

NAPOLITANO, L. Refractory peptic ulcer disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 38, n. 2, p. 267-88, jun., 2009.

NASCIMENTO, V. T.; MOURA, N. P.; VASCONCELOS, M. A. S.; MACIEL, M. I. S.; ALBUQUERQUE, U. P. Chemical characterization of native wild plants of dry seasonal forests of the semi-arid region of northeastern Brazil. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 2112-19, 2011.

NAVARRETE, A.; TREJO-MIRANDA, J. L.; REYES-TREJO, L. Principles of root bark of *Hippocratea excelsa* (Hippocrataceae) with gastroprotective activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 383-8, 2002.

NIERO, R.; MALHEIROS, A.; BITTENCOURT, C.M.S.; BIAVATTI, M.W.; LEITE, S.N.; CECHINEL-FILHO, V. Aspectos químicos e biológicos de plantas medicinais e considerações sobre fitoterápicos. In: BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEL-FILHO, V. Ciências Farmacêuticas: Contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Itajaí: UNIVALI, p. 11-55, 2003.

NIERO, R.; MALHEIROS, A. **Terpenóides**. In: YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V. (Org.) Química de produtos naturais: novos fármacos e a moderna farmnacognosia. 3. ed. UNIVALI: Itajaí, 2012.

NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, V. Therapeutic potential and chemical composition of plants from the genus Rubus: A mini review of the last 10 years. **Natural Product Communications**, v. 3, p. 437-44, 2008.

NIETO, F.R.; COBOS, E.J.; ENTRENA, J.M.; PARRA, A.; GARCÍA-GRANADOS, A.; BAEYENS, J.M. Antiallodynic and analgesic effects of maslinic acid, a pentacyclic triterpenoid from Olea europaea. **Journal of Natural Products**, v. 76, n. 4, p. 737-40, apr., 2013.

NOGUCHI, K.; OKUBO, M. Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic / inflammatory pain. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 8, p. 1163-9, 2011.

NOMURA, T.; HANO, Y. Isoprenoid-substituted phenolic compounds of moraceous plants. **Natural Products Reports**, Funabashi, v. 11, n. 2, p. 205-18, abr., 1994.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflamatory chalcones, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p.125-37, feb., 2007.

ODHAV, B.; BEEKRUM, S.; AKULA, U.S.; BAIJNATH, H. Preliminary assessment of nutritional value of traditional leafy vegetables in KwaZulu-Natal, South Africa. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, n. 5, p. 430-35, aug., 2007.

OLIVEIRA, A.C.B.; OLIVEIRA, A.P.; GUIMARÃES, A.L.; OLIVEIRA, R.A.; SILVA, F.S.; REIS, S.A.G.B.; RIBEIRO, L.A.A.; ALMEIDA, J.R.G.S. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 2, p. 244-9, nov., 2013.

OLIVEIRA, F. de A.; ANDRADE, L.N.; SOUSA, E.B.V. de.; SOUSA, D.P. de. Anti-ulcer activity of essential oil constituents. **Molecules**, v. 19, p. 5717-47, 2014.

OLIVEIRA, L.S de.; MUZITANO, M.F.; COUTINHO, M.A.S.; MELO, G.O de.; COSTA, S.S. Plantas medicinais como recurso terapêutico em comunidade do entorno da reserva biológica do Tinguá, RJ, Brasil – metabólitos secundários e aspectos farmacológicos. **Revista Científica Internacional**, Ano 4, n. 17, p. 54-74, abr./jun., 2011a.

OLIVEIRA, P.; SANTIN, J.R.; LEMOS, M.; COUTO, A.G.; BITTENCOURT, M. S.; CECHINEL-FILHO, V.; ANDRADE, F.S. Gastroprotective activity of methanol extract and marrubiin obtained from leaves of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 9, p. 1230-9, sep./jul., 2011b.

OLIVEIRA, R.N.; DIAS, I.J.M. CAMARA, C.A.G. Estudo comparativo ddo óleo essencial de *Eugenia punicifolia* (HBK) DC. De diferentes localidades de Pernambuco. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 1, p. 39-43, jan./mar., 2005.

ORDÓÑEZ, R.M.; CARDOZO, M.L.; ZAMPINI, I.C.; ISLA, M.I. Evaluation of antioxidant activity and genotoxicity of alcoholic and aqueous beverages and pomace derivedfrom ripe fruits of *Cyphomandra betaceum* Sendt. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 1, p. 331-7, jan., 2010.

OSORIO, C.; HURLADO, N.; DAWID, C.; HOFMANN, T.; HEREDIA-MIRA, F.J.; MORALES, A.L. Chemical characterisation of anthocyanins in tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) and Andes berry (*Rubus glaucus* Benth.) fruits. **Food Chemistry**, v. 132, p. 1915-21, 2012.

OTUKI, M.F.; FERREIRA, J.; LIMA, F.V.; MEYRE-SILVA, C.; MALHEIROS, A.; MULLER, L.A.; CANI, G.S.; SANTOS, A.R.S.; YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. Antinociceptive properties of mixture of alpha-amyrin and beta-amyrin triterpenes: evidence for participation of protein kinase C and protein kinase A pathways. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 313, n. 1, 310-8, apr., 2005.

ÖZGEN, M.; SERÇE, S.; KAYA, C. Phytochemical and antioxidant properties of anthocyanin-rich Morus nigra and *Morus rubra* fruits. **Scientia Horticulturae**, Turquia, v. 119, n. 3, p. 275-79, fev., 2009.

PADARATZ, P.; FRACASSO, M.; CAMPOS-BUZZI, F.; CORRÊA, R.; NIERO, R.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. Antinociceptive activity of a new benzofuranone derived from a chalcone. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 105, n. 4, p. 257-61, oct., 2009.

PADILHA, M.M. Estudo farmacognóstico, fitoquímico e farmacológico das folhas de *Morus nigra* L. (amoreira-preta). 2009. 65f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2009.

PADILHA, M.M.; MOREIRA, L.Q.; MORAIS, F.F.; ARAÚJO, T.H.; ALVES-DA-SILVA, G. Estudo farmacobotânico das folhas de amoreira-preta, *Morus nigra* L., Moraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 4, n. 20, p. 621-6, ago./set., 2010.

PAGUIGAN, N.D.; CASTILLO, D.H.B.; CHICHIOCO-HERNANDEZ, C.L. Anti-ulcer activity of leguminosae plants. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 51, n. 1, p. 64-8, jan./mar., 2014.

PAHWA, R.; KUMAR, V.; KOHLI, K. Clinical manifestations, causes and management strategies of peptic ulcer disease. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 2, n. 2, p. 99-106, 2010.

PARK, E.H; CHUN, M.J. Wound healing activity of *Opuntia ficus-indica*. **Fitoterapia**, v. 72, n. 2, p.165-7, feb., 2001.

PARMAR, C.; KAUSHAL, M.K. ***Rubus niveus***. In: PARMAR, C.; KAUSHAL, M.K. **Wild Fruits of the Sub-Himalayan Region**. New Delhi: Kalyani Publishers, 1982. p. 88-91.

PAVAN, F.R.; LEITE, C.Q.F.; COELHO, R.G.; COUTINHO, I.D.; HONDA, N.K.; CARDOSO, C.A.L.; VILEGAS, W.; LEITE, S.R.A.; SATO, D.H. Evaluation of anti -*Mycobacterium tuberculosis* activity of *Campomanesia adamantium* (MYRTACEAE). **Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1222-6, maio, 2009.

PAVANELLI, M.F.; GARCIA, R. Avaliação antibacteriana e antifúngica do óleo essencial de quatro espécies vegetais. **Revista de Saúde e Biologia**, v.8, n. 3, p. 26-31, ago./dez., 2013.

PATEL, A.V.; ROJAS-VERA, J.; DACKE, C.G. Therapeutic constituents and actions of *Rubus* species. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 11, p. 1501-12, jun., 2004.

PATEL, S.; MATHAN, J.J.; VAGHEFI, E.; BRAAKHUIS, A.J. The effect of flavonoidson visual function in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic reviewand meta-analysis. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 4, p.1-10, set., 2015.

PAWLOWSKA, A.M.; OLESZEK, W.; BRACA, A. Quali-quantitative analyses of Flavonoids of *Morus nigra* L. and *Morus alba* L. (Moraceae) fruits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 9, p. 3377-80, abr., 2008.

PEPPARD, T.L. Volatile flavor constituints of *Monstera deliciosa*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 40, n. 2, p. 257-62, 1992.

PEREIRA, M.C. Avaliação de compostos bioativos em frutos natives do Rio Grande do Sul. 2011. 131f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, 2011.

PEREIRA, R.M.; RIBEIRO, R.V.; BARACHO, N.C.V. Efeitos do tratamento crônico em Celecoxibe ou Indometacina na função renal de ratos submetidos a um modelo experimental de doença renal crônica. **Revista Ciências em Saúde**, v. 4, n. 4, out./dez., 2014.

PIEKARSKI, P. Análise nutricional e fitoquímica de frutos da *Morus nigra L*.2013. 140f. **Dissertação** (Mestrado em Segurança Alimentar e Nutricional) – Universidade Federal do Paraná. 2013.

PIETROVSKI, E.F.; MAGINA, M.D.A.; GOMIG, F.; PIETROVSKI, C.F; MICKE, G.A.; BARCELLOS, M.; PIZZOLATTI, M.G.; CABRINI, D.A. BRIGHENTE, I.M.C.; OTUKI, M.F. Topical anti-inflammatory activity of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 479-87, feb./apr., 2010.

PIETTA, P.G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 7, p. 1035-42, jul., 2000.

PIGA, A. Cactus pear: A fruits of nutraceutical and functional importance. **Journal of the Professional Association for Cactus Development**, v. 6, p. 9–22, feb., 2004.

PINHEIRO, M.M.; BOYKIN, F.; DIAS FERNADES, P. Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: evidence for involvement of apigenin. J. **Life Sciences**, v. 91, n. 9-10, p. 293-300, 2012.

PINHEIRO, M.A.; MAGALHÃES, R.M.; TORRES, D.M.; CAVALCANTE, R.C.; MOTA, F.S.; OLIVEIRA COELHO, E.M.; MOREIRA, H.P.; ARAÚJO, P.C.; CARDOZO, J.H.; SOUZA, A.N.; DINIZ, L.R. Gastroprotective effect of alpha-pinene and its correlation with antiulcerogenic activity of essential oils obtained from Hyptis species. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, n. 41, p. 123-30, jan./mar., 2015.

PONTES, T.A. Diversidade de Araceae em fragmentos de floresta Atlântica de terras baixas ao norte do estado de Pernambuco. 2010. 126f. **Dissertação** (Mestrado em Biologia Vegetal) - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Recife, 2010.

POPOVA, M.P.; CHINOU, I.B.; MAREKOV, I.N.; BANKOVA, V.S. Terpenes with antimicrobial activity from Cretan propolis. **Phytochemistry**, v. 70, n. 10, p. 1262-71, jul., 2009.

PRADO, L.C.S. Avaliação da atividade gastroprotetora do extrato aquoso das folhas de Eugenia dysenterica DC. e Campomanesia pubescens O. Berg. 2013. 92 f. **Dissertação** (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) - Universidade Federal de Uberlândia - UFU, Uberlândia, 2013.

POWERS, J.H. Antimicrobial drug development: the past, the present, and the future. **Clinical Microbiology Infection**, v. 10, Suppl. 4, p. 23-31, nov., 2004.

PRITCHARD, H.W.; HAYE, A.J.; WRIGHT, W.J.; STEADMAN, K.J. A comparative study of seed viability in Inga species desiccation tolerance in relation to the physical characteristics and chemical composition of the embryo. **Seed Science and Technology**, v. 23, n. 1, p. 85-100, 1995.

PROHENS, J.; RUIZ, J.J.; NUEZ, F. Yield, earliness and fruit quality of pepino clones and their hybrids in the autumn-winter cycle. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 79, n. 2, p. 340-6, feb., 1999.

PROHENS, J.; NUEZ, F. The Tamarillo (*Cyphomandra betaceum*). **Small Fruits Review**, v.1, n. 2, p.43-68, 2005.

RAINSFORD, K.D. Biochemical gastroprotection from acute ulceration induced by aspirin and related drugs. **Biochemical Pharmacology**, v. 29, n. 9, p. 1281-89, 1980.

RAMAKRISHNAN, K.; SALINAS, R.C. Peptic ulcer disease. **American Family Physician**, v. 76, n. 7, p. 1005-12, oct., 2007.

RAMOS, S.A. Avaliação da atividade antiedematogênica e antinociceptiva de derivados pirazolínicos. 2012. 147f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Itajaí, 2012.

RAO, V. **Phytochemicals – A global perspective of their role in nutrition and health**. Croácia: INTECH, 2012.

RASEIRA, M.C.B.; GONÇALVES, E.D.; TREVISAN, R.; ANTUNES, L.E.C. **Aspectos técnicos da cultura da framboeseira.** Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 2004. 24p.

RASEIRA, M.C.B. **Frutas nativas**. 5º Encuentro Nacional sobre frutos nativos,Salto, p.12-5, mar., 2010.

REDDY, M.V.; SU, C.R.; CHIOU, W.F.; LIU, YN.; CHEN, R.Y.; BASTOW, K.F; LEE, K.H.; WU, T.S. Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 15, p. 7358-70, aug., 2008.

REN, W.; TANG, D.G. Extract of *Solanum muricatum* (Pepino/CSG) inhibits tumor growth by inducing apoptosis. **Anticancer Research.**v. 19, n. 1A, p. 403-8, jan./feb., 1999.

REVILLA, J. *Eugenia brasiliensis* In: REVILLA, J. **Plantas úteis da Bacia Amazônica**. Manaus: SEBRAE-AM/INPA, 2002. p. 44.

REYNERTSON, K.A.; YANG, H.; JIANG, B.; BASILE, M.J.; KENNELLY, E.J. Quantitative analysis of antiradical phenolic constituents from fourteen edible Myrtaceae fruits. **Food Chemistry**, v. 109, n. 4, p. 883-90, aug., 2008.

RIBEIRO, R.A.; VALE, M.L.; THOMAZZI, S.M.; PASCHOALATO, A.B.; POOLE, S.; FERREIRA, S.H.; CUNHA, F.Q. Involvement of residente macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 387, n. 1, p.111-8, jan., 2000.

ROCHA, F.A.G.; ARAÚJO, M.F.F.; COSTA, N.D.L.; SILVA, R.P. O uso terapêutico da flora na história mundial. **Holos**, Ano 31, v. 1, p. 49-61, 2015.

ROCHA, F.D.; PEREIRA, R.C.; KAPLAN, M.A.C.; TEIXEIRA, V.L. Produtos naturais de algas marinhas e seu potencial antioxidante. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 631-9, out./dez., 2007.

ROCKENBACH, I.I. Compostos fenólicos, ácidos graxos e capacidade antioxidante do bagaço da vinificação de uvas tintas (*Vitis vinifera* L. e *Vitis labrusca* L.). 2008. 113 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências dos Alimentos) - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, 2008.

RODRIGUES, F.S.S.; POLIDORI, M.M. Enfrentamento e resiliência de pacientes em tratamento quimioterápico e seus familiares. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 4, p. 619-27, 2012.

RODRIGUEZ-AMAYA, D.B.; BOBBIO, P.A.; BOBBIO, F.O. Carotenoid Composition and Vitamin A Value of the Brasilian Fruit Cyphomandra betacea. **Food Chemistry**, v.12, p.61-5, 1983.

ROESLER, R.; MALTA, L.G.; CARRASCO, L.C.; HOLANDA, R.B.; SOUSA, C.A.S.; PASTORE, G.M. Atividade antioxidante de frutas do Cerrado. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2007.

ROMAGNOLO, M.B.; SOUZA, M.C. Os gêneros Calycorectes O. Berg, Hexachlamys O. Berg, Myrcianthes O. Berg, Myrciaria O. Berg e Plinia L. (Myrtaceae) na planície alagável do alto rio Paraná, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 18, n. 3, p. 613-27, fev., 2004.

ROSÁRIO NETO, O. Desenvolvimento de extratos secos de Campomanesia reitziana para a avaliação da influência no ganho de peso corporal, consumo alimentar e parâmetros bioquímicos em camundongos C57BL/6J. 2012. 78 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Itajaí, 2012.

ROSLAND, J.H; TJOLSEN, A.; MACHLE, B.; HOLE, K. The formalin test in mice, effect of formalin concentration. **Pain**, v. 42, n. 2, p. 235-42, aug., 1990.

ROZZA, A.L.; MORAES, T.M.; KUSHIMA, H.; TANIMOTO, A.; MARQUES, M.O.M.; BAUAB, T.M.; HIRUMA-LIMA, C.A.; PELLIZZON, C.H. Gastroprotective mechanisms of *Citrus lemon* (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β-pinene: Involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E_2. **Chemico-Biological Interactions**, v. 189, n.1-2, p. 82-9, jan., 2011.

RUGGE, M.; PENNELLI, G.; PILOZZI, E.; FASSAN, M.; INGRAVALLO, G.; RUSSO, V.M.; DI MARIO, F. Gastritis: the histology report. **Digestive and Liver Disease**, v. 43, Suppl 4, p. 373-84, mar., 2011.

SALTER, M.W. Cellular signaling pathways of spinal pain neuroplasticity as target for analgesic development. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 557-67, 2005.

SÁNCHEZ-MORENO, C. Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and fiological systems. **Food Science Technology International**, v. 8, n.3, p. 121-37, jun., 2002.

SANTOS, L.L. O gênero *Marlierea Cambess*. (Myrteae, Myrtaceae) no Nordeste do Brasil. 2013. 140 f. **Dissertação** (Mestrado em Botânica) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia, Recife. 2013.

SANTOS, M.B.; CARDOSO, R.L.; FONSECA, A.A.O.; CONCEIÇÃO, M.N. Caracterização e qualidade de frutos de umbu-cajá (*Spondias Tuberosa* x *s. Mombin)* provenientes do recôncavo Sul da Bahia. **Revista Brasileira Fruticultura**, v. 32, n. 4, p. 1089-97, dez., 2010.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2B, p. 650-9, abr./jun., 2009.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, v. 130, n. 12, p. 3875-83,1991.

SCHAKER, P.D.C.; ANTONIOLLI, L.R. Aspectos econômicos e tecnológicos em pós-colheita de amoras-pretas (*Rubus* spp.). **Revista Brasileira de Agrociência**, v. 15, n. 1-4, p. 11-5, jan./dez., 2009.

SCHMASSMANN, A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **American Journal of Medicine**, v. 104, n. 3, p. 43-51, 1998.

SCHROETER, G.; CHAVES, L.L.; ENGROFF, P.; FAGGIANI, F.T.; DE CARLI, G.A.; MORRONE, F.B.Estudo de utilização de anti-ulcerosos na população idosa dePorto Alegre, RS, Brasil. **Revista HCPA**, v. 28, n. 2, p. 89-95, 2008.

SEMEDO, A.C.J. Compostos bioativos de *Opuntia ficus indica.* 2012*.* 140f. **Dissertação** (Mestrado em Controlo da Qualidade e Toxicologia dos Alimentos) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

SENGUL, M.; ERTUGAY, M.F; SENGUL, M. Rheological, physical and chemical characteristics of mulberry pekmez. **Food Control**, v. 16, n. 1, p. 73-6, jan., 2005.

SEPULVEDA, A.R.; PATIL, M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 132, n. 10, p. 1586-93, oct., 2008.

SERAFIN, C.; NART, V.; MALHEIROS, A.; DE SOUZA, M.M.; FISCHER, L.; DELLE MONACHE, G.; DELLA MONACHE, F.;CECHINEL-FILHO V. Bioactive phenolic

compounds from aerial parts of *Plinia glomerata*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 62, n. 3-4, p. 196-200, mar./apr., 2007.

SHATHISH, K.; GURUVAYOORAPPAN, C. *Solanum muricatum*Ait. inhibits inflammation and cancer by modulating the immune system. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 10, n. 3, p.623-30*,* jul./sep., 2014.

SHIBATA, M.; OKHUBO, T.; TAKAHASHI, H.; INOKI, R. Modified formalin test: characteristics biphasic *pain* response. **Pain**, v. 38, n.3, p. 346-52, sep., 1989.

SHEDBALKAR, U.U.; ADKI, V.S.; JADHAV, J.P.; BAPAT, V.A. *Opuntia* and other cacti: applications and biotechnological insights. **Tropical Plant Biology**,v. 3, n. 3, p. 136-50, aug., 2010.

SILVA, E.M.; ROGEZ, H.; LARONDELLE, Y. Optimization of extraction of phenolics from *Inga edulis* leaves using response surface methodology. **Separation and Purification Technology**, v. *55*, n. 1, p. 381-7, jul., 2007.

SILVA, K.N.; PIO, R.; TADEU, M.H.; ASSIS, C.N.; CURI, P.N.; MOURA, P.H.A.; PATTO, L.S. Produção de mudas de framboeseira negra por diferentes métodos de propagação vegetativa. **Ciência Rural**, v. 42, n. 3, p. 418-22, mar., 2012.

SILVA, L.P. Avaliação dos mecanismos de ação envolvidos nas atividades antiulcerogênica e cicatrizante do extrato etanólico obtido a partir das folhas de *Terminalia catappa* L. (Cobretaceae). 2012. 89 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, São Paulo, 2012.

SILVA, M.T.N.; USHIMARU, P.I.; BARBOSA, L.N.; CUNHA, M.L.R.S.; FERNANDES JUNIOR, A. Atividade antibacteriana de óleos essenciais de plantas frente a linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.11, n. 3, p. 257-62, 2009.

SILVA, N.A.; RODRIGUES, E.; MERCADANTE, A.Z.; ROSSO, V.V. Phenolic compounds and carotenoids from four fruits native from the Braziliam Atlantic Forest. **Journal of agricultural and Food Chemistry**, v. 62, p. 5072-84, mar./apr., 2014.

SILVEIRA, S.; LUCENA, E.V.; PEREIRA, T.F.; GARNÉS, F.L.S.; ROMAGNOLO, M.B.; TAKEMURA, O.S.; LAVERDE-JUNIOR, A. Atividade anticolinesterásica dos frutos de *Myrcianthes pungens* (O.Berg) D. Legrand (Myrtaceae). **Arquivo de Ciências da Saúde UNIPAR**, v. 15, n. 2, p. 127-33, maio/ago., 2011.

SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 758-77, oct., 2014.

SMITH, B.H.; MACFARLANE, G.J.; TORRANGE, N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? **Pain**, v. 127, n. 1-5, p. 5-10, nov., 2007.

SOARES-SILVA, L.H. A familia Myrtaceae-subtribos : Myrciianae e Eugeniinae na bacia hidrografica do rio Tibagi, Estado do Parana, Brasil. 2000. 478p. **Tese**. (Doutorado em Biologia Vegetal) - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas. 2000.

SOBRAL, M.; PROENÇA, C.; SOUZA, M.; MAZINE, F.; LUCAS, E. *Myrtaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB10786>. Acesso em: 07 Jul. 2014.

SOFIDIYA, M.O.; AWOLESI, A.O. Antinociceptive and antiulcer activities of *Pycnanthus angolesis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, may/june, n. 3, p. 252-7, 2015.

SOLDI, C. Derivados sintéticos dos triterpenos α e β-amirina e avaliação das propriedades analgésicas e antifúngicas. 2007. 103p. **Dissertação** (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, 2007.

SOUSA, C.M.M.; SILVA, H.R.; VIEIRA-JR, G.M.; AYRES, M.C.C.; COSTA, C.L.S.; ARAÚJO, D.S.; CAVALCANTE, L.C.D.; BARROS, E.D.S.; ARAÚJO, P.B.M.; BRANDÃO, M.S.; CHAVES, M.H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova***,* v*.* 30, n. 2, p. 351-5, mar./apr., 2007.

SOUSA, T.S. Contribuição ao Conhecimento Químico de *Combretum fruticosum* Stuntz (Combretaceae). 2010. 134f. **Dissertação** (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

SOUZA, M.M.; BITTAR, M.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES,R.A; MESSANA, I.; DELLE MONACHE, F.; FERRARI, F. Antinocicecptive properties of morusin, a prenylflavonoid isolated from *Morus nigra* root bark. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 55c, p. 256-60, dez., 2000.

SOUZA, M.M.; CRUZ, A.B.; SHUHMACHER, M. ; KREUGER, M.R.O. ; FREITAS, R.O. ; CRUZ, R.C.B. Métodos de avaliação de atividade biológica de produtos naturais e sintéticos. In: CECHINEL-FILHO, V.; BRESOLIN, T.M.B. (Org). **Ciências farmacêuticas**: Contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Itajaí: **UNIVALI**, 2003. p. 107-168

SOUZA; V.C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática**: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2005. p. 640.

SOUZA-MOREIRA, T.M.; SALGADO, H.R.N.; PIETRO, R.C.L.R. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 435-40, 2010.

STEEDS, C.E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery**, v. 27, n. 1, p. 507-11, dec., 2009.

STINTZING, F.C; CARLE, R. Cactus stems (*Opuntia spp*.): A review on their chemistry, technology, and uses. **Molecular Nutrition Food Research**, v. 49, p. 175-94, 2005.

SUDHA, G.; PRIYA, M.S.; SHREE, R.I.; VADIVUKKARASI, S. Antioxidant activity of ripe pepino fruit (*Solanum muricatum* Aiton). **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 3, p. 257-61, 2011.

SUDHA, G.; PRIYA, M.S.; SHREE, R.B.; VADIVUKKARASI, S. Antioxidant activity of ripe and unripe pepino fruit (*Solanum muricatum* Aiton). **Journal of Food Science**, v. 77, n. 11, p.1131-5, nov., 2012.

SULTANA, N.; SAIFY, Z.S. Naturally occurring and synthetic agents as potential anti-inflammatory and immunomodulants. **Anti-inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 11, n.1 p. 3-19, 2012.

SWAFFAR, D.S.; HOLLEY, C.J.; FITCH, R.W.; ELKIN, K.R.; ZHANG, C.; STURGILL, P.; MENACHERY, M.D. Phytochemical investigation and in vitro cytotoxic evaluation of alkaloids from *Abuta refescens*. **Planta Medica**, v. 78, n. 3, p. 230-2, feb., 2012.

SYAH, Y.M.; ACHMAD, S.A.; GHISALBERTI, E.L.; HAKIM, E.M.; IMAN, M.Z.; MAKMUR, L.; MUJAHIDDIN, D. Andalasin A, a new stilbene dimmer from *Morus macroura*. **Fitoterapia**, Indonesia, v. 71, n. 6, p. 630-5, dec. 2000.

TEIXEIRA, T.O.; FIGUEIREDO, C.A.V.; VASCONCELOS, D.F.S.A.; NEVES, N.M.A. **Drogas vegetais e flavonoides como fonte de novos fármacos para o tratamento desta patologia.** In: ARAÚJO, R. P. C. (org). Órgãos e sistemas: temas interdisciplinares. v. 2, Salvador: EDUFBA, 2012. p. 295-309.

THANIGAIARASSU, R.R.; KANNABIRAN, K.; KHANNA, V.G. Antibacterial activity of saponin isolated from the leaves of *Solanum trilobatum* Linn. **Journal of Pharmacy Research**, v. 2, n. 2, p. 272-4, feb., 2009.

TJOLSEN, A.; HOLE, K. Animal models of analgesia. In: DICKENSON, A.H.; BESSON, J.M.R. **The Pharmacology of Pain**, Berlin:Springer, 1997, p. 1-20.

TIMBOLA, A.K.; SZPOGANICZ, B.; BRANCO, A.; MONACHE, F.D.; PIZZOLATTI, M.G. A new flavonol from leaves of *Eugenia jambolana*. **Fitoterapia**, v. 73, n. 2, p. 174-6, apr., 2002.

TREVISAN, G.; ROSSATO, M.F.; HOFFMEISTER, C.; MÜLLER, L.G.; PASE, C.; CÓRDOVA, M.M.; ROSA, F.; TONELLO, R.; HAUSEN, B.S.; BOLIGON, A.A.; MORESCO, R.N.; ATHAYDE, M.L.; BURGUER, M.E.;SANTOS, A.R.; FERREIRA, J. Antinociceptive and antiedematogenic effect of pecan (*Carya illinoensis*) nut shell extract in mice: a possible beneficial use for a by-product of the nut industry. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 27, p. 1-10, 2014.

TOLENTINO, F.; ARAÚJO, P.A.; MARQUES, E.S.; PETREANU, M.; ANDRADE, S.F.; NIERO, R.; PERAZZO, F.F.; ROSA, P.C.P.; MAISTRO, E.L. In vivoevaluation of the genetictoxicity of *Rubus niveus* Thunb. (Rosaceae) extract and initial screening

of its potential chemoprevention against doxorubicin-induced DNA damage. **Journal of Ethnopharmacology**, v.164, p.89-95, apr., 2015.

TOMÁS-BARBERÁN, F.A. Los polifenoles de los alimentos y la salud. **Alimentacion, Nutricion Y Salud**, v. 10, n. 2, p. 41-53, 2003.

TOSHIO, F.; KIYOSHI, K.; SUMIO, T. Antimicrobial activity of 2-arylbenzofurans from *Morus* species against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 7-8, p. 708-11, dez., 2005.

TUROLLA, M.S.R.; NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42 n. 2, p. 289-306, abr./jun., 2006.

UBIERGO, G.; TAHER, H.A.; TALENTI, E.C. Mono and sesquiterpenoids from the essential oil of *Myrcianthes pungens*. **Anales de la Asociación Química Argentina**, v. 74, p. 567-9, 1986.

UGAZ, O.L. **Investigación fitoquímica, métodos em el estúdio de productos naturales**. 2. ed. Lima: Pontifícia Universidad Catolica del Perú, 1994, p.300.

URAMOTO, K.; MARTINS, D.S.; ZUCCHI, R.A. Fruits flies (Diptera, Tephritidae) and their associations with native host plants in a remnant area of the highly endangered Atlantic Rain Forest in the State of Espírito Santo, Brazil. **Bulletin of Entomological Research**, v. 98, p. 457-66, apr., 2008.

VANDERAH, T.W. Pathophysiology of Pain. **Medical Clinics of North America**, v. 91, n. 1, p.1-12, jan., 2007.

VARELA, D.S.S.; AZEVEDO, D.M. Difficulties of health prefessionals facing the use of medicinal plants and fitotherapy. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, v. 5, n. 2, p. 3588-600, 2013.

VASCO, C.; AVILA, J.; RUALES, J.; SVANBERG, U.; KAMAL-ELDIN, A. Physical and chemical characteristics of golden-yellow and purple-red varieties of tamarillo fruit (*Solanum betaceum* Cav.). **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 60, S7, p.278-88. 2009.

VELOZ, A.I.R.; PERERA, L.M.S.; DORVIGNY, B.M. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. **Revista Cubana de Farmácia**, v. 46, n. 1, p. 127-37, ene./mar., 2012.

VENDRAMINI-COSTA, D.B. Goniotalamina: atividade antitumoral e anti-inflamatória. 2012. 202f. **Tese** (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural) - Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

VERPOORTE, R.; MEMELINK, J. Engineering secondary metabolite production in plants. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 13, n. 2, p. 181-7, apr., 2002.

VINAGRE, A.S.; RONNAU, A.D.S.R.O.; PEREIRA, S.F.; SILVEIRA, L.U.; WIILLAND, E.F.; SUYENAGA, E.S. Anti-diabetic effects of *Campomanesia xanthocarpa* (Berg) leaf decoction. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 2, p.169-77, abr./jun., 2010.

VITOR, C.E.; FIGUEIREDO, C.P.; HARA, D.B.; BENTO, A.F.; MAZZUCO, T.L.; CALIXTO, J.B. Therapeutic action and underlying mechanisms of a combination of two pentacyclic triterpenes, a and b-amyrin, in a mouse model of colitis. **British Journal of Phamacology**, v. 157, n. 6, p. 1034-44, jul., 2009.

VIVOT, E.; MUÑOZ, J.D.; CRUAÑES, M.C.; CRUAÑES, M.J.; TAPIA, A.; HIRSCHMANN, G.S.; MARTÍNEZ, E.; DI SAPIO, O.; GATTUSO, M.; ZACCHINO, S. Inhibitory activity of xanthine-oxidase and superoxide scavenger properties of *Inga vera* subsp. *affinis*. Its morphological and micrographic characteristics. **Journal of Ethnopharmacology**, v. *76*, n. 1, p. 65-71, jun., 2001.

VOLPATO, G.T.; CALDERON, I.M.; SINZATO, S.; CAMPOS, K.E.; RUDGE, M.V.; DAMASCENO, D.C. Effect of *Morus nigra* aqueous extract treatment on the maternal – fetal outcome , oxidative stress status and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 3, p. 691-6, dec., 2011.

WANG, K.T.; CHEN, L.G.; WU, C.H.; CHANG, C.C.; WANG, C.C. Gastroprotective activity of atractylenolide III from *Atractylodes ovata* on ethanolinduced gastric ulcer *in vitro* and *in vivo*. **The Journal of Pharmachy and Pharmacology**, v. 62, p. 381-8, 2010.

WANG, Y.; CHEN, P.; TANG,C.; WANG, Y.; LI, Y.; ZHANG, H. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of extract and two isolated flavonoids of *Carthamus tinctorius L*. **Journal of Ethnophamracology**, v. 151, n. 2 ,p. 944-50, 2014.

WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. **Uso racional de medicamentos**, v. 2, n.1, p.1-6, 2004.

WHITTLE, A.A. Reale of kinin by intraperitoneal injection of chemical agents in mice. **International of Journal Neuropharmacology**, v.3, p.369-70, sep., 1964.

WIESE, J.; McPHERSON, S.; ODDEN, M.C.; SHLIPAK, M.G. Effect of *Opuntia ficus indica* on symptoms of the alcohol hangover. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 12, p. 1334-40, jun., 2004.

WILLAIN-FILHO, A.; CECHINEL-FILHO, V.; OLINGER, L.;DE SOUZA, M. M. Quercetin: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 6, p. 713-21, 2008.

WILSON, C.A. Subgeneric classification in Iris re-examined using chloroplast sequence data.**Taxon**, v. 60, n. 1, p. 27-35, 2011.

WOOLF, C.J. Pain: moving form symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, n. 6, p. 441-51, mar., 2004.

WU, H.F.; ZHU, C.H.; GUO, J.Y. Effect of ginsenoside Rg 1 on behaviors and pippocampal amino acids in depressive-like rats. **Zhongguo Zhongyao Zazhi**, v. 37, n. 20, p. 3117-21, oct., 2012.

YAN, X.M.; JOO, M.J.; LIM, J.C.; WHANG, W.K.; SIM, S.S.; IM, C.; KIM, H.R.; LEE, S.Y.; KIM, I.K.; SOHN, U.D. The effect of quercetin-3-O-β-D-glucuronopyranoside on indomethacin-induced gastric damage in rats via induction of mucus secretion and down-regulation of ICAM-1 expression. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, n. 9, p. 1527-34, sep., 2011.

YUNES, R.A.; CHIARADIA, L.D.; LEAL, P.C.; CECHINEL FILHO, V.; TORRES-SANTOS, C.E.; FALCÃO, A.B.C.; ROSSI-BERGMANN, B. Chalcones as new drug leads against leishmaniasis. **Current Trends in Medicinal Chemistry**, v. 4, p. 47-56, 2006.

ZAREBA, G. Phytotherapy for pain relief. **Drugs Today**, v. 45, n. 6, p. 445-67, jun., 2009.

ZOU, D.M.; BREWER, M.; GARCIA, F.; FEUGANG, J.M.; WANG, J.; ZANG, R.; LIU, H.; ZOU, C. Cactus pear: a natural product in cancer chemoprevention. **Nutrition Journal**, v. 4, n. 25, p. 1-12, set., 2005.

ZYGADLO, J.A.; ROTMAN, A.D.; ALONSO, M.J.P.; NEGUERUELA, A.V. Leaf oils of two *Myrcianthes* species from Argentina: *M. pungens* (Berg.) Legrand and *M. cisplatensis* (Camb.) Berg. **Journal of Essential Oil Research**, v. 9, n. 2, p. 237-9, dec., 1997.

ZUANAZZI, J.A.S.; MONTANHA, J.A. Flavonoides. In: SIMÕES, C.M.O., et al. (Orgs.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 5. ed., Florianópolis: UFSC, p.577-614, 2003.