

ESTUDO FITOQUÍMICO E ANÁLISE DAS ATIVIDADES CITOTÓXICA E ANTIBACTERIANA DAS FLORES MASCULINAS DE *Carica* sp.

RESUMO

O uso plantas medicinais constitui-se em algo rotineiramente praticado por grande parcela da população como forma de tratamento. O gênero *Carica* sp conhecido popularmente como mamoeiro é uma das plantas utilizadas com finalidade terapêutica. Frente a isso, o presente estudo teve como objetivo identificar os metabólitos secundários e avaliar as atividades citotóxica e antibacteriana das flores masculinas de *Carica* sp. As flores estudadas foram obtidas em uma feira livre do município de Ji-Paraná, Rondônia. Para o estudo preparou-se os extratos aquoso e hidrometanólico das flores frescas nas concentrações de 500 mg/mL; 250 mg/mL, 125 mg/mL; 62,5 mg/mL e 31,25 mg/mL. Logo após, se realizou a identificação qualitativa dos fitoquímicos, o teste de letalidade frente aos microcrustáceos *Artemia salina* para determinação da dose letal 50 (DL50) e a atividade antibacteriana frente às cepas de *Shigella* sp, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Os resultados demonstraram a presença de flavonoides; cumarinas; saponinas; antraquinonas; triterpenos e alcaloides. Com relação a determinação da citotoxicidade, observou-se 100% de letalidade nas concentrações testadas, o que inviabilizou o cálculo da DL50. As flores analisadas apresentaram atividade antimicrobiana para os três microrganismos estudados somente no extrato hidrometanólico nas concentrações de 250 e 500mg/mL. Conclui-se que as soluções hidrometanólicas das flores do gênero *Carica* sp apresentaram citotoxicidade seletiva para todas as espécies de bactérias estudadas. No entanto, devido à diversidade de fitoquímicos identificados, se sugere que o potencial biológico continue a ser investigado considerando concentrações e métodos distintos.

Palavras-chave: Prospecção. Metabólitos secundários. *Carica* sp. *Artemia salina*. Atividade antibacteriana.

PHYTOCHEMICAL STUDY AND ANALYSIS OF THE CYTOTOXIC AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF MALE FLOWERS OF *Carica* sp

ABSTRACT

The use of medicinal plants is something that is routinely practiced by a large part of the population as a form of treatment. The genus *Carica* sp popularly known as papaya is one of the plants used for therapeutic purposes. The objective of this study was to identify the secondary metabolites and to evaluate the cytotoxic and antibacterial activities of the male flowers of *Carica*

sp. The studied flowers were obtained in a free fair of the municipality of Ji-Paraná, Rondônia. For the study the aqueous and hydromethanolic extracts of the fresh flowers were prepared in concentrations of 500 mg / mL; 250 mg / mL, 125 mg / mL; 62.5 mg / mL and 31.25 mg / mL. After that, the qualitative identification of the phytochemicals, the lethality test against *Artemia salina* microcrustaceans to determine the lethal dose 50 (LD50) and the antibacterial activity against the strains of *Shigella sp.*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were carried out. The results demonstrated the presence of flavonoids; coumarins; saponins; anthraquinones; triterpenes and alkaloids. Regarding the determination of cytotoxicity, 100% of lethality was observed at the concentrations tested, which made the calculation of LD50 unfeasible. The analyzed flowers presented antimicrobial activity for the three microorganisms studied only in the hydromethanolic extract at concentrations of 250 and 500mg / mL. It was concluded that the hydromethanolic solutions of the flowers of the genus *Carica sp.* presented selective cytotoxicity for all species of bacteria studied. However, due to the diversity of phytochemicals identified, it is suggested that the biological potential continue to be investigated considering different concentrations and methods.

Keywords: Prospecting. Secondary metabolites. *Carica sp.* *Artemia salina*. Antibacterial activity.

Recebido em: 20/01/2018 - Aprovado em: 25/07/2018 - Disponibilizado em: 15/12/2018

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas para fins medicinais é uma prática amplamente difundida em todo o mundo, sendo empregadas no tratamento das mais variadas doenças, bem como, dos seus sintomas, desde os primórdios e vem resistindo ao longo do tempo (HALBERSTEIN, 2005; LUCA et al., 2014). No Brasil, essa prática é proveniente de uma mistura cultural dos povos indígenas, portugueses e africanos que vem sendo repassada de geração em geração (ALMASSY et al., 2005; LIPORACCI; SIMÃO, 2013).

Estudos demonstram que o consumo das espécies vegetais ocorre rotineiramente na forma de chás, cultivadas e colhidas pelo próprio usuário ou pessoa próxima, outrora também é observado o consumo de plantas secas trituradas ou rasuradas, comercializadas em feiras livres e

estabelecimentos especializados em produtos naturais (JUNIOR; PINTO, 2005; SILVA; SOUZA, 2007; OLIVEIRA; LUCENA, 2015; COSTA; MARINHO, 2016). Sua aplicação é realizada por meio de diferentes preparações, como extratos brutos, infusões e emplastos; entretanto, sucede de forma empírica, sem algum conhecimento científico que certifique sua eficácia (LOPEZ, 2010). Sendo assim, existe a possibilidade do risco de exposição aos compostos tóxicos inerentes necessitando de estudos investigativos (AGRA et al., 2007).

Dentre as plantas utilizadas, estão as do gênero *Carica sp.* popularmente conhecido como mamoeiro, que pertencem à família Caricaceae que são abundantemente distribuídas em regiões tropicais e subtropicais, sendo o mamão um fruto de importância econômica (CANINI et al., 2007;

TAVARES, 2007). Além de ser utilizado para algumas finalidades terapêuticas. Na literatura é possível verificar a relação das diversas partes desta planta (fruta, semente e folhas) com as atividades anti-protozoária, anti-helmíntica e antibacteriana; com ações anti-inflamatórias, laxantes e abortivas, além dos efeitos analgésicos e da indicação para o tratamento da asma (KERMANS HAI et al., 2001; BATATINHA et al., 2004; KAO, 2010; OWOYELE et al., 2008; OLOYEDE, 2005).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo identificar os metabólitos secundários, avaliar a citotoxicidade e a atividade antibacteriana das flores do gênero *Carica* sp.

METODOLOGIA

As flores masculinas frescas de *Carica* sp. foram obtidas em uma feira-livre localizada no município de Ji-Paraná, estado de Rondônia. Após a aquisição o material foi acondicionado e transportado para o laboratório de Fitoquímica do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA).

Os extratos aquosos foram preparados pela técnica de infusão ($90\pm 2^\circ\text{C}$) onde, para os testes realizados utilizou-se as concentrações de 500 mg/mL; 250 mg/mL, 125 mg/mL; 62,5 mg/mL e 31,25 mg/mL. No teste de atividade antimicrobiana também se utilizou os extratos hidrometanólicos (80%) nas mesmas concentrações do extrato aquoso.

Identificação de metabólitos secundários

A identificação dos compostos secundários do extrato aquoso das flores de *Carica* sp foi realizada de maneira qualitativa baseada nos princípios colorimétricos seguindo as metodologias reconhecidas. Os compostos pesquisados foram: Alcaloides, Flavonoides, Triterpenos (RADI; TERRONES, 2007), Taninos, Antraquinonas (RODRIGUES et al, 2009), Saponinas, Cumarinas voláteis (WAGNER; BLADT, 1996) e Auronas e Chalconas (PAECH; TRACCEY, 1955).

Citotoxicidade

Foi utilizado o teste de letalidade frente ao microcrustáceo *Artemia salina* para determinação da atividade citotóxica (MEYER et al., 1982).

A partir do extrato inicial (500 mg/mL), realizou-se as diluições do mesmo em solução de Cloreto de Sódio (NaCl 3,5%), para obtenção das concentrações pré-estabelecidas. Em tubos contendo 5mL de cada diluição a ser testada, foram adicionados 10 náupios de *A. salina*. Para o controle negativo utilizou-se apenas a solução de NaCl (3,5%). Após 24h realizou-se a contagem dos microcrustáceos mortos e vivos para determinação da dose letal mediana (DL_{50}) (CARVALHO et al., 2009).

Para interpretação dos resultados utilizou-se o descrito por Mayer et al. (1982) que classifica as amostras que apresentarem $DL_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$ como tóxicas ou ativas, e as que apresentarem $DL_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$ como atóxicas ou inativas.

Atividade antimicrobiana

O teste de atividade antibacteriana foi realizado utilizando os seguintes microrganismos: *Shigella* sp, *Escherichia coli* (ATCC 1809) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 2494).

Foram preparados discos de papel filtro estéril de 6mm e inoculado nestes 10 uL dos extratos aquosos e hidrometanólicos das flores frescas de *Carica* sp. nas concentrações pré-estabelecidas (500 mg/mL; 250 mg/mL, 125 mg/mL; 62,5 mg/mL e 31,25 mg/mL) sendo posteriormente deixados no dissecador por 48 horas (RABANAL et al., 2002; KARAMAN et al., 2003)

Para a detecção da possível atividade antimicrobiana dos extratos, em placas contendo ágar Mueller Hinton foram inoculadas as suspensões bacterianas (0,5 na escala de MacFarland), adicionando em seguida os discos com os extratos, sendo essas placas posteriormente incubadas em estufa por 24h a 37 °C, onde, após esse período mediu-se os halos formados. De acordo com De-Bona et al. (2014), a formação de halos de inibição superiores a 6mm de diâmetro indica positividade para a atividade antimicrobiana.

Como controle positivo utilizou-se ciprofloxacino 5ug, ceftriaxona 30ug, amoxicilina/ácido clavulânico 30 ug, para *Shigella* sp, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* respectivamente.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

A Tabela 1 demonstra os resultados obtidos na pesquisa de metabólitos secundários,

verifica-se que dentre as classes investigadas somente taninos, chalconas e auronas não foram encontradas.

Tabela 1 – Prospecção fitoquímica em infusões de flores de *Carica* sp.

Metabólitos Secundários	Resultados
Flavonóides	+
Taninos	-
Cumarinas	+
Saponinas	+
Antraquinonas	+
Triterpenos	+
Alcalóides	+
Chalconas e Auronas	-

Fonte: Os autores.

As plantas medicinais apresentam grande potencial como alternativa no fornecimento de novos fármacos para a Indústria Farmacêutica, tendo em vista que seu arsenal de drogas deve ser constantemente renovado e ampliado, portanto justifica-se a investigação e a ampliação do conhecimento sobre fitoquímicos (LUISIANE, 2011).

Cada uma das classes de metabólitos estudadas inclui compostos que apresentam diversas atividades biológicas, os flavonoides, por exemplo, apresentam ação antialérgica, antiviral, anti-inflamatória, vasodilatadora, cicatrizante e outras relatadas na literatura (LIMA; BEZERRA, 2012; MACHADO et al., 2008).

As saponinas apresentam reconhecido efeito antioxidante, atividades citotóxica e antimicrobiana, da mesma forma como os triterpenos (SIMÕES et al., 2010; MACHADO et al., 2010).

As cumarinas estão relacionadas com ação antitumoral (RAJ et al., 2001; BABA et al.,

2002; BOCCA et al., 2002; AKIHISA et al., 2003; ITO et al., 2003; ZHANG et al., 2003), antidepressiva (SINGH et al., 1992.), antifúngica (SARDARI et al., 1999; KOKUBUN et al., 2003), e antimicrobiana (KAYSER; KOLODJZIEJ, 1999; KAWASE et al., 2001; TADA et al., 2002), enquanto que a principal atividade das antraquinonas é sua capacidade laxante (SIMÕES et al., 2010).

Os alcaloides constituem uma classe de compostos amplamente utilizados como agentes medicinais devido a propriedades analgésicas, antiespasmódicas e antibacterianas (AYOOLA & ADEYEYE, 2010).

Oloyede (2005) ao analisar a polpa do mamão não maduro, evidenciou resultados similares, como a presença de cumarinas e saponinas e a ausência de taninos, no entanto, para os alcaloides e antraquinonas os resultados foram opostos aos encontrados no presente estudo. Já Ayoola et al. (2008) identificaram a presença de flavonoides, saponinas, antraquinonas, triterpenos e alcaloides nas folhas de *Carica papaya*.

A diversidade entre os resultados encontrados pode ser explicada pelas diferentes partes vegetais utilizadas, visto que a distribuição dos fitoquímicos não ocorre de modo uniforme (RICARDO, 2011). Além disso, fatores como a estação do ano, incidência solar e tipo de solo, dentre outros, influenciam diretamente na produção dos metabólitos (BECHO et al., 2009; SILVA Jr. et al., 2009).

Existe na população o conceito errôneo de que as plantas medicinais não oferecem riscos à saúde, uma vez que, alguns dos compostos produzidos podem desencadear intoxicações e agravos à saúde. Nesse contexto, insere-se o teste de letalidade com *Artemia salina*, amplamente utilizado na exploração do potencial toxicológico das plantas (COLOMBO et al., 2010; PEREIRA et al., 2015).

No presente estudo, observou-se a mortalidade de 100% dos náuplios de *A. salina* para todas as diluições testadas, o que inviabilizou o cálculo da DL₅₀. A alta mortalidade registrada sugere a toxicidade e aponta para a necessidade de mais estudos empregando concentrações menores para a reprodutibilidade da técnica (STEFANELLO, 2006 e PEREIRA et al., 2015).

Tal evidência pode estar relacionada à presença de saponinas e triterpenos, uma vez que, reconhecidamente se atribuem a essas classes efeitos citotóxicos (SIMÕES et al., 2010; MACHADO et al., 2010).

Conforme demonstrado na Tabela 2, verificou-se que os extratos hidrometanólicos apresentaram atividade antimicrobiana em suas maiores concentrações frente aos microrganismos testados, diferentemente dos resultados registrados para os infusos.

Tabela 2. Diâmetros dos halos de inibição (mm) das cepas testadas nas diferentes concentrações (mg/mL) das soluções hidrometanólicas 80% (MetOH 80%) e aquosas (H₂O).

MetOH 80%	CN	31, 2	62, 5	125	250	500	CP
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	6,3±0,3*	12,3±0,6*	20,3±0,3*
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	8,6±0,6*	10,6±0,6*	27,3±0,3*
<i>Shiguela</i>	-	-	-	5±0,5*	8±1*	11,6±0,3*	23±0*
H ₂ O							
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	20±0*
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	29±0*
<i>Shiguela</i>	-	-	-	-	-	-	25±0*

CN=controle negativo, CP=controles positivos de *S. aureus* (amoxicilina/ácido clavulânico 30 ug), *E. coli* (ceftriaxona 30 ug) e *Shiguela* (ciprofloxacino 5 ug). *Aumento significativo em relação ao grupo CN (p<0,0001). Teste ANOVA *Two-Way* seguido do teste de *Dunnet* de comparações múltiplas. Atividade antimicrobiana a partir de 6 mm.

Portanto, por meio dos resultados demonstrados no presente estudo, verifica-se que somente as concentrações de 250 e 500 mg/mL apresentaram atividade antimicrobiana para os três microrganismos testados, o que provavelmente pode estar relacionado à presença de flavonoides (MACHADO et al., 2008), cumarinas (SOUZA, 2005; DIAS, 2015), triterpenos (MACHADO et al., 2010) e alcaloides (AYOOLA et al., 2010) encontrados, visto que estes são descritos como responsáveis por tal atividade.

Estudo semelhante realizado por Emeruwa (1982), a partir da utilização de extratos brutos de frutos e sementes de *Carica papaya*, verificou a inibição do crescimento de colônias de *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Shigella flexneri*. Ainda, a avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* de géis com diferentes concentrações de papaína, composto presente no fruto não maduro de *Carica papaya*, demonstrou que a papaína a

10% foi capaz de inibir o crescimento de *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (FERREIRA et al., 2010).

Os resultados encontrados demonstraram que o extrato nas maiores concentrações foi efetivo tanto para cepa gram positiva (*S. aureus*) e cepas gram negativas (*E. coli* e *Shigella* sp.). De acordo com Hirsh et al (2003), as bactérias gram negativas possuem uma parede celular que é constituída internamente e externamente por membranas que são separadas por glicopeptídeo, o que dificulta a ação de antibióticos.

CONCLUSÃO

As flores de *Carica* sp apresentaram considerável diversidade de metabólitos secundários que podem estar relacionados à alta mortalidade encontrada no teste de citotoxicidade, bem como, ao potencial biológico da planta. Evidenciou-se atividade antibacteriana

dos extratos hidrometanólicos nas concentrações de 250 mg/mL e 500 mg/mL frente às bactérias *Shigella* sp, *Escherichia coli*, e *Staphylococcus aureus*. Além do mais, sugere-se que o potencial biológico das flores masculinas de *Carica* sp. continue a ser investigado considerando outras concentrações e métodos distintos.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n.1, p. 114-140, 2007.
- AKIHISA, T.; TOKUDA, H.; UKIYA, M.; IIZUKA, M.; SCHNEIDER, S.; OGASAWARA, K.; MUKAINAKA, T.; IWATSUKI, K.; SUZUKI, T.; NISHINO, H. Chalcones, coumarins, and flavanones from the exudates of *Angelica keiskei* and their chemopreventive effects. **Cancer letters**, v.201, n.2, p.133-137, 2003.
- ALMASSY, J.A.A.; LOPES, R.C.; ARMOND, C.; SILVA, F.; CASALI, V.W.D. **Folhas de chá: Plantas Mediciniais na Terapêutica Humana**. Viçosa: UFV, 2005.
- AYOOLA, G. A.; COKER, H. A. B.; ADESEGUN, S. A.; ADEPOJU-BELLO, A. A.; OBAWEYA, K.; EZENNIA, E. C.; ATANGBAYILA, T. O.; Phytochemical Screening and Antioxidant Activities of Some Selected Medicinal Plants Used for Malaria Therapy in Southwestern Nigeria. **Tropical Journal Pharmaceutical Research**, v.7, n.3, p. 1019-1024, 2008.
- AYOOLA, P. B.; ADEYEYE, A. Phytochemical and nutriente evaluation of *Carica papaya* (Pawpaw) Leaves. **International Journal of Research and Reviews in Applied Sciences**, v. 5, n. 3, p.325-328, 2010.
- BABA, M.; JIN, Y.; MIZUNO, A.; SUZUKI, H.; OKADA, Y.; TAKASUKA, N.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; OKUYAMA, T. Studies on cancer Chemoprevention by Traditional Folk Medicines XXIV. Inhibitory Effect of a coumarin Derivative, 7-Isopentenylcoumarin, against tumor-promotion. **Biol Pharm Bull**. v. 25, n. 2, p. 244-246, 2002.
- BATATINHA, M. J. M., SANTOS, M. M., ALMEIDA, G. M., DOMINGUES, L. F. & ALMEIDA, M. A. O. Efeitos *in vitro* dos extratos de folhas de *Musa cavendishii* Linn. e sementes de *Carica papaya* Linn. sobre culturas de larvas de nematodeos gastrintestinais de caprinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.7, n.1, p. 11-15, 2004.
- BECHO, J.R.M.; MACHADO, H., GUERRA, M.O. Rutina – estrutura, metabolismo e potencial farmacológico. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 1, p. 21-25, 2009.
- BOCCA, C.; GABRIEL, L.; BOZZO, F.; MIGLIETTA, A. Microtubule-Inteacting Activity and Cytotoxicity of the Prenylated Coumarin Ferulenol. **Planta Med**, v. 68, n.12, p. 1135-1137, 2002.
- CANINI, A.; ALESIANI, D.; D'ARCANGELO, G.; TAGLIATESTA, P. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of phenolic compounds from *Carica papaya* L. leaf. **Journal of Food Composition and Analysis**, v.20, n.7, p.584-580, 2007.
- CARVALHO, C. A. et al. Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* Miers – Bignoniaceae): estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia Salina*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.6, n.1, p. 51-58, 2009.
- COLOMBO, M.L. et al. Most commonly plant exposures and intoxications from outdoor toxic plants. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.2, n.7, p.417-25, 2010.
- COSTA, J.C.; MARINHO, M.G.V. Etnobotânica de plantas medicinais em duas comunidades do município de Picuí, Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.18, n.1, p.125-134, 2016.
- DE-BONA, E. A. M.; et al. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arquivos do Instituto de Biologia**, v. 81, n. 3, p. 218-25, 2014.

- DIAS, A. R. S. V. G. Cumarinas: Origem, distribuição e efeitos tóxicos. 2015. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas)- Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal.
- EMERUWA, A. C. Antibacterial substance from *Carica papaya* fruit extract. **Journal of Natural Products**, v. 45, n. 2, p. 123-127, 1982.
- FERREIRA, A. M. et al. Atividade antibacteriana in vitro de géis com diferentes concentrações de papaína. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 4, p. 1035-1040, 2008.
- HALBERSTEIN, R.A. Medicinal Plants: Historical and Cross-cultural Usage Patterns. **Ann Epidemiol**, n.15, p.686-699, 2005
- HIRSH, D. C. et al. **Microbiologia veterinária**. 1ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- ITO, C.; ITOIGAWA, M.; MISHINA, Y.; CECHINEL FILHO, V.; ENJO, F.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FURUKAWA, H. Chemical Constituents of *Calophyllum brasiliense*. 2. Structure of Three New Coumarins and Cancer Chemopreventive Activity of 4- Substituted Coumarins, **Journal of Natural Products**, v. 66, n.3, p. 368-371, 2003.
- JUNIOR, V.F.V.; PINTO, A.C. Plantas medicinais: cura segura?. **Química nova**, v.28, n.3, p.519-528, 2005.
- KAO, Y. N. P. **Prospecção De Espécies Vegetais De Ocorrência Amazônica Com Ação Antimicrobiana**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso-Faculdade de Biomedicina da Universidade Federal do Pará, Belém.
- KARAMAN, İ.; ŞAHİN, F.; GÜLLÜCE, M.; ÖĞÜTÇÜ, H.; ŞENGÜL, M.; ADIGÜZEL, A. Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L. **J Ethnopharmacol**, v.85, n. 2, p. 231-235, 2003.
- KAWASE, M.; VARU, B.; SHAH, A.; MOTOHASHI, N.; TANI, S.; SAITO, S.; DEBNATH, S.; MAHAPATRA, S.; DASTIDAR, S.G.; CHAKRABARTY, A.N. Antimicrobial activity of new coumarin derivatives. **Arzneimittelforschung**, v. 51, n. 1, p. 67-71, 2001.
- KAYSER, O.; KOLODZIEJ, H. Antibacterial Activity of Simple Coumarins: Structural Requirements for Biological Activity. **Z Naturforsch C**, v. 54, n.3, p. 169-174, 1999.
- KERMANSAL, R., McCARRY, B. E., ROSENFELD, J., SUMMERS, P. S., WERETILNYK, E. A. & SORGER, G. J. Benzyl isothiocyanate is the chief or sole anthelmintic in papaya seed extracts. **Phytochemistry**, v.57, n.3, p. 427-435, 2001.
- KOKUBUN, T.; VEITCH, N.C.; BRIDGE, P.D.; SIMMONDS, M.S.J. Dihydroisocoumarins and a tetralone from *Cytospora eucalypticola*. **Phytochemistry**, v. 62, n.5, p. 779-782, 2003.
- LIMA, F.O.; BEZERRA, A.S. Flavonóides e radicais livres. **Disciplinarum Scientia**, v.13, n.1, p.111-124, 2012.
- LIPORACCI, H.S.N.; SIMÃO, D.G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.15, n.4, p. 529-540, 2013.
- LOPEZ, P.V.A. **Bioprospecção de extratos de *Cronton urucurana* Bail e seus fungos endofíticos**. Dissertação. 137p. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2010.
- LUCA, V.D.; NICOLAU, V.R.; GONÇALVES, T.M.; MARQUES, B.H.; ZANETTE, V.C.; AMARAL, P.A. et al. Utilização de plantas medicinais no entorno do Parque Estadual da Serra Furada, Santa Catarina, Brasil: uma abordagem etnobotânica. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 12, n.2, p. 59-65, 2014.
- LUISIANE, G. P. S. R. **Estudos Etnobotânicos E Prospecção Fitoquímica De Plantas Medicinais Utilizadas Na Comunidade Do Horto, Juazeiro Do Norte (CE)**. Dissertação. Universidade Federal De Campina Grande. Patos – PB, 2011.
- MACHADO, F. L. S. et al. Atividade biológica de metabólitos secundários de algas marinhas do gênero *Laurencia*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 441-452, 2010.
- MACHADO, H.; et al. Flavonóides e seu potencial terapêutico. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, v. 27, n. 1, p. 33-39, 2008.

- MEYER, B. M.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D.E.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medical Plant Research**, v. 45, n.1, p. 31-34, 1982.
- OLIVEIRA, D.M.S.; LUCENA, E.M.P. O uso de plantas medicinais por moradores de Quixadá-Ceará. **Revista Brasileira de Plantas medicinais**, v.17, n.3, p.407-412, 2015.
- OLOYEDE, O.I.; Chemical Profile of Unripe Pulp of *Carica papaya*. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 4, n.6, p. 379-381, 2005.
- OWOYELE, B. V., ADEBUKOLA, O. M., FUNMILAYO, A. A., AYODELE, O. S. Anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves. **Inflammopharmacology**, v.16, n.4, p. 168-173, 2008.
- PAECH, K.; TRACCEY, M. V. **Modern methods of plant analysis**, v.3, Berlim: Springer-Verlag, 1955.
- PEREIRA, E.M.; et al. Potencial toxicológico frente *Artemia Salina* em plantas condimentares comercializadas no município de Campina Grande-PB. **Revista Verde**, v. 10, n.1, p. 52 - 56, 2015.
- RABANAL, R.M. et al. Antimicrobial studies on three species of *Hypericum* from the Canary Islands. **Journal of Ethnopharmacology**. v.81, n.2, p. 287-292, 2002.
- RADI, P.A.; TERRONES, M.G.H. Metabólitos secundários de plantas medicinais. **Rev. Bras. Farm**, v. 20, n.2, p.18-22, 2007.
- RAJ, H.G. et al. Acetoxy-4-methylcoumarins confer differential protection from aflatoxin B1-induced micronuclei and apoptosis in lung and bone marrow cells. **Mutation Research**, v. 494, p. 31-40, 2001.
- RICARDO, L. G. P. S. **Estudos etnobotânicos e prospecção fitoquímica das plantas medicinais utilizadas na comunidade do Horto, Juazeiro do Norte (CE)**. Dissertação. 87p. Universidade Federal de Campina Grande. Patos-PB, 2011
- RODRIGUES, C.R.F.; DIAS, J.H.; DE MELO, R.N.; RICHTER, M.F.; PICADA, J.N.; FERRAZ, A.B.F. Genotoxic and Antigenotoxic properties of *Baccharis trimera* in mice. **Journal Ethnopharmacology**, v.125, n.1, p. 97-101, 2009.
- SARDARI, S.; MORI, Y.; HORITA, K.; MICETICH, R.G.; NISHIBE, S.; DANESHTALAB, M. Synthesis and Antifungal Activity of Coumarins and Angular Furanocoumarins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 9, p. 1933-1940, 1999.
- SILVA, J.O.; SOUZA, P.S. **Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela população da Vila Canaã região sudoeste - Goiânia, Goiás**. 2007. 22p. Monografia. 22p. Uni-Anhanguera, Centro Universitário de Goiás, Goiânia, 2007.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G. et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª edição. 1104p. Editora UFRGS/ Editora UFSC. Porto Alegre. 2010.
- SINGH, V.; SRIVASTAVA, V.K.; PALIT, G.; SHANKER, K. Coumarin Congeners as Antidepressants. **Arzneimittel-Forschung**. v. 42, n. 8, p. 993-998, 1992.
- SOUZA, S. M. **Atividade antibacteriana de cumarinas naturais e derivados**. Dissertação. 94p. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2005.
- STEFANELLO, M.E.A.; SALVADOR, M.J.; ITO, M.Y.; MACARI, P.A.T. Avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica de extratos de *Gochnatia polymorpha* ssp *floccosa*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n.4, p.525-30, 2006.
- TADA, Y.; SHIKISHIMA, Y.; TAKAISHI, Y.; SHIBATA, H.; HIGUTI, T.; HONDA, M.; TAKEDA, Y.; KODZHIMATOV, O. K.; ASHURMETOV, O.; OHMOTO, Y. Coumarins and γ -pyrone derivatives from *Prangos pabularia*: antibacterial activity and inhibition of cytokine release. **Phytochemistry**, v. 59, n.6, p. 649-654, 2002.
- TAVARES, G. M. **Podridão do pé do mamoeiro: infestação em solos de cultivo, controle alternativo com indutores de resistência de *Trichoderma* e avaliação dos**

mecanismos de defesas envolvidos.

Dissertação. 113p. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife – PE, 2009.

Wagner H, Bladt S. **Plant drug analysis**. New York: Springer Verlag, 1996.

ZHANG, J.X.; FONG, W.F.; WU, J.Y.C.; YANG, M.; CHEUNG, H.Y. Pyranocoumarins Isolated from *Peucedanum praerutorum* as Differentiation Inducers in Human Leukemic HL-60 Cells. **Planta Medica**, v. 69, p. 223-229, 2003.

Tiago Barcelos Valiatti

Farmacêutico graduado pelo Centro Universitário Luterano de Ji – Paraná, Mestrando em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo.

Izabel Bárbara Barcelos

Farmacêutica graduada pelo Centro Universitário Luterano de Ji – Paraná.

Richard da Silva Pereira Calazans

Graduando em farmácia pelo Centro Universitário Luterano de Ji – Paraná.

Andressa Nayara Degen

Graduanda em biomedicina pela Universidade Luterana do Brasil.

Alexandra Luiza Silva Bulian

Graduanda em farmácia pelo Centro Universitário Luterano de Ji – Paraná.

Fabiana de Oliveira Solla Sobral

Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde pela Universidade Luterana do Brasil. Docente do Centro Universitário Luterano de Ji – Paraná.

Jeferson de Oliveira Salvi

Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde pela Universidade Luterana do Brasil. Docente do Centro Universitário Luterano de Ji – Paraná.
