

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA – DEFAR
CURSO DE FARMÁCIA

TASSIANO DOS SANTOS RIBEIRO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA MARANHENSE NA
TERAPÊUTICA DO CÂNCER: análise química de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e
Senna alexandrina Mill**

SÃO LUÍS

2019

TASSIANO DOS SANTOS RIBEIRO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA MARANHENSE NA
TERAPÊUTICA DO CÂNCER: análise química de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e
Senna alexandrina Mill**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Flavia Maria Mendonça do Amaral.

SÃO LUÍS

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Ribeiro, Tassiano dos Santos.
ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA
FLORA MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER:
análise química de *Abelmoschus esculentus* (L.)
Moench e *Senna alexandrina* Mill / Tassiano dos
Santos Ribeiro. - 2019.
48 f.

Orientador(a): Flavia Maria Mendonça do Amaral.
Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís - MA, 2019.

1. *Abelmoschus esculentus*. 2. Câncer. 3.
Estudo químico. 4. *Senna alexandrina*. I.
Amaral, Flávia Maria Mendonça do. II. Título.

TASSIANO DOS SANTOS RIBEIRO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA MARANHENSE NA
TERAPÊUTICA DO CÂNCER: análise química de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e
Senna alexandrina Mill**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia, Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde da Universidade Federal
do Maranhão como requisito para obtenção do
grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Flavia Maria Mendonça
do Amaral.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Flavia Maria Mendonça do Amaral
(Orientadora)

Profa. Ma. Crisálida Machado Vilanova
(Examinadora 1)

Profa. Dra. Ludmilla Santos Silva de Mesquita
(Examinadora 2)

SÃO LUÍS

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, porque sem ele nada seria possível.

Agradeço imensamente de coração:

À minha família: minha mãe Luciene, meu pai Fernando e minha irmã Fernanda pelo apoio, por ser o eixo sustentáculo em minha vida e por ser meu exemplo de inspiração. Pelo amor que se ameniza a dor e se torna tudo possível. É por vocês e para vocês!

À minha orientadora: professora Flávia pela orientação, paciência e solicitude comigo sempre que precisei. Por me ensinar a não escolher o caminho mais conveniente, mas o correto.

Aos meus colegas de laboratório: Nágila, Antônio, Orlene, Jéssica e Roberta pelas incontáveis horas em que estivemos juntos no laboratório e por compartilhar conhecimento e recursos no desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus amigos: Welláine, Rosemary, Isaias, Yasmim, Deane, Ana Clara, Luzimar e todo o “Corredor” pela grande amizade e pelas boas risadas ao longo de todos esses anos e por sempre estarem solícitos a uma conversa, um desabafo, um conselho.

À Universidade Federal do Maranhão, pela estrutura, por possibilitar que tudo isso tenha acontecido, por me abrir as portas, permitir que eu me tornasse profissional e por me ensinar valores que nunca esquecerei pelo resto de minha vida.

À FAPEMA, pelo apoio e fomento de minha pesquisa.

Àqueles e aquelas que de alguma forma se preocuparam comigo e sempre torceram por mim.

A todos: o meu muito obrigado!

RESUMO

Nas últimas décadas tem sido constatada ascensão crescente na utilização de plantas medicinais como recurso terapêutico, ocasionando a necessidade de investimentos em pesquisa visando à validação, principalmente das espécies vegetais de amplo emprego terapêutico popular; bem como a implementação de determinações normativas visando assegurar a qualidade das plantas medicinais e seus produtos derivados na perspectiva de garantir o uso seguro e eficaz de tais produtos. Entretanto, o cenário atual evidencia que a produção e o registro de fitoterápicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão competente, não é proporcional aos estudos realizados e medidas regulamentadoras adotadas, dada a escassez de pesquisas na área de tecnologia farmacêutica, dificultando assim, o acesso da população a produtos qualificados. Para a obtenção de um produto vegetal tecnicamente elaborado, há a exigência dos estudos de validação para confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas das plantas medicinais para permitir seu uso como medicamento em seres vivos. Assim, esse estudo objetiva realizar o estudo químico dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench (Malvaceae) (nome vernacular: quiabo) e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. (Fabaceae) (nome vernacular: sene); representando espécies amplamente conhecidas e difundidas no Brasil, com diversas finalidades terapêuticas referidas na prática popular. As amostras de frutos de *Abelmoschus esculentus* e folhas *Senna alexandrina* foram adquiridos em estabelecimentos comerciais de São Luís, Maranhão, Brasil, por compra, submetidos a secagem por liofilização e, moagem para posterior extração por maceração assistida por ultrassom, com emprego de etanol a 70% nas relações de hidromódulos de 1:7 e 1:6, para o quiabo e para o sene, respectivamente. Os extratos foram submetidos à determinação do rendimento, pH, densidade, viscosidade, avaliação dos constituintes químicos, avaliação antioxidante e antimicrobiana; sendo, ainda avaliada a estabilidade preliminar fundamentada na atividade antioxidante. Nesse estudo constatamos bom rendimento extrativo (26,3% para o quiabo e 13,5% para o sene), com características físico-químicas (pH, viscosidade e densidade) passíveis de obtenção de formas farmacêuticas derivadas; evidenciando consideráveis teores de polifenóis e flavonoides em ambas as espécies; indicando quercetina e senosídeo B possíveis marcadores analíticos de *Abelmoschus esculentus* e *Senna alexandrina*, respectivamente; bem como relevante atividade antioxidante que sinalizam para continuidade dos estudos de validação em modelos de atividade anticancerígena.

Palavras-chave: quiabo, sene, estabilidade, quercetina e senosídeo B.

ABSTRACT

In recent decades, there has been a growing increase in the use of medicinal plants as a therapeutic resource, leading to the need for investments in research aimed at validation, mainly of vegetable species of broad popular therapeutic use; as well as the implementation of normative determinations to assure the quality of the medicinal plants and their derived products with the perspective of guaranteeing the safe and effective use of such products. However, the current scenario shows that the production and registration of herbal medicines in the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA), the competent body, is not proportional to the studies and regulatory measures adopted, given the lack of research in the area of pharmaceutical technology, making it difficult access to qualified products. In order to obtain a technically produced plant product, validation studies are required to scientifically confirm the therapeutic properties of medicinal plants to allow their use as a medicine in living beings. Thus, this study aims to carry out the chemical study of the hydroethanolic extracts of the fruits of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench (Malvaceae) (vernacular name: okra) and the leaves of *Senna alexandrina* Mill. (Fabaceae) (vernacular name: sene); representing species widely known and widespread in Brazil, with several therapeutic purposes referred to in popular practice. Samples of *Abelmoschus esculentus* and *Senna alexandrina* leaves were purchased at commercial establishments in São Luís, Maranhão, Brazil, by freeze-drying and milling for subsequent extraction by ultrasonic assisted maceration using ethanol at 70 % in the ratio of hydromedules of 1: 7 and 1: 6, for okra and for sene, respectively. The extracts were submitted to determination of yield, pH, density, viscosity, evaluation of chemical constituents, antioxidant and antimicrobial evaluation; being also evaluated the preliminary stability based on the antioxidant activity. In this study, we observed good extractive yield (26.3% for okra and 13.5% for sene), with physicochemical characteristics (pH, viscosity and density) capable of obtaining derived pharmaceutical forms; evidencing considerable levels of polyphenols and flavonoids in both species; indicating quercetin and senoside B possible analytical markers of *Abelmoschus esculentus* and *Senna alexandrina*, respectively; as well as relevant antioxidant activity that signal for the continuity of the validation studies in models of anticancer activity.

Key words: okra, sene, stability, quercetin and senoside B.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Valores de potencial hidrogeniônico (pH), densidade relativa e viscosidade dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill..... 30
- Tabela 2** – Avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos constituintes químicos dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. 32
- Tabela 3** – Teor de polifenóis e flavonoides dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill.... 33
- Tabela 4** – Concentração Inibitória Mínima (CIM) (mg/mL) dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. 37
- Tabela 5** – Avaliação da estabilidade dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill., fundamentada na avaliação da atividade antioxidante acondicionados em temperatura ambiente, geladeira e estufa, avaliados em tempo 0, 15 e 30 dias. 38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	American Type Culture Collection
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CE ₅₀	Concentração Efetiva 50%
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MS	Ministério da Saúde
P&D&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
pH	Potencial Hidrogeniônico
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PNS	Política Nacional de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMA	Universidade Federal do Maranhão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Partes aéreas de <i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench.	19
Figura 2 – Corte longitudinal de <i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench. constituído de pericarpo.	19
Figura 3 – Morfologia do fruto de <i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench.	20
Figura 4 – Partes aéreas de <i>Senna alexandrina</i> Mill.	22
Figura 5 – Amostra representativa de partes aéreas de <i>Senna alexandrina</i> Mill.	22
Figura 6 – Rendimento (%) dos extratos hidroalcoólicos dos frutos de <i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench e das folhas de <i>Senna alexandrina</i> Mill.....	29
Figura 7 – Cromatograma obtido por cromatografia em camada delgada do extrato hidroetanólico de <i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench	35
Figura 8 – Cromatograma obtido por cromatografia em camada delgada do extrato hidroetanólico das folhas de <i>Senna alexandrina</i> Mill.	36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	O câncer	15
2.2	Estudos de validação	16
2.3	<i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench	18
2.4	<i>Senna alexandrina</i> Mill	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	Objetivo Geral	23
3.2	Objetivos Específicos	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1	Aquisição do material vegetal e identificação botânica	24
4.2	Obtenção dos extratos	24
4.3	Análises químicas, físicas e físico-químicas	25
4.3.1	Determinação do pH	25
4.3.2	Determinação da densidade	25
4.3.3	Determinação da viscosidade	25
4.3.4	<i>Screening</i> químico	26
4.3.5	Determinação do teor de polifenóis totais	26
4.3.6	Determinação do teor de flavonoides	26
4.4	Perfil cromatográfico	26
4.4.1	Cromatografia em camada delgada (CCD)	26
4.5	Estudo de estabilidade	27
4.5.1	Investigação da atividade antimicrobiana	27
4.5.2	Avaliação da atividade antioxidante frente ao 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH)	28
4.6	Análise estatística	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1	Rendimento dos extratos	29

5.2	Análises químicas, físicas e fisico-químicas	30
5.2.1	Características de pH, densidade e viscosidade.....	30
5.2.2	Perfil fitoquímico.....	31
5.2.3	Teor de polifenóis totais e flavonoides.....	32
5.3	Perfil cromatográfico	34
5.3.1	Cromatografia em camada delgada (CCD)	34
5.4	Perfil de estabilidade preliminar dos extratos	37
5.4.1	Investigação da atividade antimicrobiana.....	37
5.4.2	Atividade antioxidante frente 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH).....	37
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Os recursos naturais, com ênfase aos de origem vegetal, constituem os mais antigos arsenais terapêuticos e profiláticos da humanidade, com uso alicerçado pela efetividade dos seus constituintes químicos ou pela crença no poder curativo, associado a caracteres ritualísticos. Esse uso representa parte das tradições e conhecimentos empíricos das mais diversas sociedades, representando meio menos oneroso e mais acessível para uma grande parcela da população que não tem acesso aos bens e serviços de saúde (LIMA et al., 2014; FLOR et al., 2015; BADKE et al., 2017).

Porém, a falta de informações científicas das propriedades das plantas empregadas para fins medicinais, principalmente no que se diz respeito a seus potenciais farmacológicos e tóxicos, representa um dos fatores de preocupação atualmente, especialmente dada a prática comum do uso de plantas para fins terapêuticos sem certificação de qualidade, eficácia e segurança; frequentemente empregadas em associação de espécies vegetais e/ou com drogas sintéticas, pois não há estudos da garantia de uso de tais associações, configurando assim, riscos ao usuário (NUNES et al., 2015).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia do Ministério da Saúde (MS), é o órgão responsável pela regulamentação e fiscalização de medicamentos, incluindo medicamentos fitoterápicos, produtos tradicionais fitoterápicos, drogas vegetais e plantas medicinais; estabelecendo determinações normativas para regulamentação da produção, registro e comercialização; visando assim, assegurar eficiente proteção e promoção da saúde e garantindo a eficácia terapêutica e segurança ao uso por parte pela população (BRASIL, 2006).

Na regulamentação do uso de plantas como recurso terapêutico, alguns marcos regulatórios merecem destaque como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), publicado em 2006, visando a ampliação das terapêuticas fornecidas à população nas unidades de saúde, incluindo a Homeopatia, Medicina Tradicional Chinesa, Acupuntura, Hidroterapia, Medicina Antroposófica e Fitoterapia (BRASIL, 2006a).

A publicação da PNPIC, decorrente do aumento da procura por terapias alternativas que se apresentam como uma opção aos modelos tradicionais e que também tragam segurança e eficácia, passou a incluir a Fitoterapia na Política Nacional de Saúde (PNS). Esse movimento conhecido como “êxodo da Alopátia”, resultando na ascensão da Fitoterapia como alternativa e/ou complemento terapêutico, ocorreu por vários fatores, tais como: desgaste e insatisfação no uso de medicamentos sintéticos dados diversos efeitos adversos, iatrogenia, preços elevados

dos medicamentos industrializados e dificuldade de acesso de grande parte da população aos serviços de saúde; bem como a busca por compostos naturais na sociedade contemporânea é influenciada pela onda do verde, trazendo a atenção para uma maior consciência ecológica. Essa predisposição da sociedade em preferir o uso de produtos naturais no processo de saúde-doença-cura é, também, estimulada pelas propriedades terapêuticas milagrosas atribuídas erroneamente às plantas (FIGUEREDO et al., 2014; ZENI et al., 2017).

Entretanto, apesar da atual Política Nacional de Saúde definir a oferta da Fitoterapia como terapêutica alternativa e/ou complementar nos serviços de saúde, é comprovado que a plena implantação ainda precisa vencer barreiras reais, tais como: investimentos incipientes em Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P & D & I); falta de parcerias das universidades com as empresas; carência de estudos com as espécies vegetais nativas e de uso terapêutico popular; falta de estudos de validação e padronização dos fitoterápicos e, ainda, a barreira institucional decorrente das normas e critérios para sua produção e comercialização (BRASIL, 2012).

Nesse cenário, a escassez dos estudos de validação das espécies vegetais empregadas na prática popular como medicamentos representa um grande gargalo na utilização racional e segura da Fitoterapia (MATSUCHITA, 2015).

Assim, visando contribuição efetiva para a real implantação da Política Nacional de Saúde com ênfase nas diretrizes da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2017) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006b), o Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) tem desenvolvido pesquisas com espécies vegetais, preferencialmente nativas, de amplo uso terapêutico popular e de grande ocorrência no estado do Maranhão; com foco nos estudos de validação, na perspectiva real de garantir o acesso da população a produtos com eficácia, segurança e qualidade certificados.

Nesse sentido, o Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) tem priorizado o desenvolvimento de estudos de validação de espécies vegetais de amplo uso na prática popular para fins medicinais. Assim, algumas linhas de pesquisa têm merecido destaque, tais como: espécies vegetais de uso popular na perda de peso, nas disfunções sexuais, nos distúrbios gastrointestinais, nas arboviroses e no tratamento do câncer.

Estudo etnofarmacológico do Grupo de Produtos Naturais da UFMA identificou como espécies amplamente empregadas popularmente no tratamento do câncer *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench (Malvaceae) (nome vernacular: quiabo) e *Senna alexandrina* Mill. (Leguminosae) (nome vernacular: sene) (dados não publicados).

Diante do exposto, em continuidade à linha de pesquisa do Grupo de Produtos Naturais da UFMA, esse trabalho propõe contribuir com os estudos de validação de *Abelmoschus esculentus* e *Senna alexandrina*; com ênfase aos parâmetros químicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O câncer

O câncer, doença multifatorial, representa uma desordem que envolve desregulação da apoptose, proliferação celular, invasão, angiogênese e metástase (PATHANIA et al., 2013); constituído sério problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos e em desenvolvimento em todo o mundo (TORRE et al., 2015; WHO, 2019).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, havia 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de mortes atribuídas ao câncer em 2012 (GLOBOCAN, 2019); com estimativas de incidência e mortalidade nos próximos anos alarmantes; com cerca de 70% de novos casos esperados nas próximas duas décadas, especialmente dada à extensão da expectativa de vida e idade da população mundial; ocasionando, assim, maior exposição dos indivíduos a fatores de risco cancerígenos, como o uso de tabaco, excesso de peso/obesidade, exposição à radiação, infecções por alguns vírus e bactérias, além de outras mudanças no comportamento e estilos de vida, levando ao aumento de incidência da doença (PAZ; FORTES; TOSCANO, 2011; TORRE et al., 2015; WHO, 2019).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil é estimado o aparecimento de 600 mil novos casos de câncer nos anos de 2018/2019; a partir disso, foi realizada uma estimativa dos casos de câncer mais incidentes no Brasil no ano de 2018, no qual podemos citar, com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata com maior incidência nos homens (cerca de 68.200 casos, o que representa 31,7% dos casos notificados), seguido do câncer de traqueia, brônquio e pulmão (18.740 novos casos, 8,7% do total); já nas mulheres, há maior incidência do câncer de mama (com 59.700 novos casos, 29,5% do total), seguido pelo câncer de cólon e reto (18.980 novos casos, 9,4% do total). Incluindo-se os casos de sub-registro, estima-se o surgimento de 640 mil novos casos de câncer no Brasil em 2018/2019 (INCA, 2019).

Ainda de acordo com o mesmo estudo, é retratada esta realidade no município de São Luís e no estado do Maranhão, onde para homens o câncer mais incidente é o de próstata (cerca 46% do total de casos na capital e 35% no Estado), seguido pelo câncer de estômago (cerca de 17% na capital e 8% no Estado); em relação as mulheres o câncer mais incidente é o de mama (cerca de 49% do total de casos na capital e 20% no Estado), seguido do câncer de colo de útero

(cerca de 42% na capital e 31% no Estado), sendo ambos os sexos contrastando com o cenário nacional na segunda posição de câncer mais incidente (INCA, 2019).

Embora nos últimos anos, progressos consideráveis tenham sido evidenciados na terapêutica anticancerígena (quimioterapia, radioterapia, cirurgia e/ou transplante de medula óssea), ainda são necessários avanços na pesquisa em busca de fármacos mais eficazes e seguros (SHARMA et al., 2010; INCA, 2019).

Estudo de revisão de Moraes, Alonso e Oliveira-Filho (2011) apresenta espécies vegetais e constituintes químicos isolados empregados na quimioterapia do câncer, a exemplo de vimblastina, vincristina, Paclitaxel, Docetaxel, etoposídeo, tenoposídeo, irinotecan, topotecan e taxanos, com eficácia em diversos tipos de câncer a exemplo de leucemias, linfomas, câncer testicular avançado, câncer de mama e de pulmão, câncer testicular, carcinoma gástrico, pancreático e cervical, tumores do sistema nervoso central. Nesse estudo os autores enfatizam que a diversidade de constituição química das espécies vegetais deve estimular a pesquisa na perspectiva de descoberta de novos agentes quimioterápicos, mas alertam para os riscos e perigos ao uso de espécies vegetais e preparações derivadas sem certificação de eficácia e segurança; bem como sem estudos de interação com fármacos de referência na quimioterapia, especialmente no tratamento de câncer; situação que deve estimular os estudos de validação (MORAES et al., 2011).

2.2 Estudos de validação

O conhecimento popular aliado ao método com o qual as pessoas usam para tratar suas doenças sempre estiveram interlaçados. Grande parte do conhecimento que se tem hoje, advém dos saberes que outrora foram repassados oralmente de geração para geração e fortaleceram assim a tradicionalidade de seu uso através da comprovação de sua eficácia. Junto disso é evidenciado que o uso de plantas medicinais sempre causou na história da medicina e a forte preferência das sociedades pelas mesmas ao longo da história (SILVA, 2015).

Na avaliação do uso de plantas e suas preparações derivadas deve ser analisada a “Fitoterapia Popular” e a “Fitoterapia Científica”. A primeira retrata uma metodologia de tratamento através do uso de plantas medicinais e preparações herdada de familiares e que caracteriza a identidade de um povo, suas crenças e suas tradições próprias, mesmo que por vezes haja a falta de um profissional da saúde ou de racionalidade médica. Já a segunda, é baseada em protocolos e evidências clínicas; envolvendo estudos interdisciplinares e

multidisciplinares que vão desde os farmacobotânicos, até a produção e desenvolvimento dos medicamentos fitoterápicos, incluindo todas as etapas da pesquisa clínica. (ANTONIO, 2013).

Reconhecidamente, nosso país, detendo 20% de toda biodiversidade existente no planeta Terra, apresenta grandes atribuições de recursos naturais. Porém, somente 10% de todas as espécies tiveram suas propriedades farmacológicas estudadas em laboratório, sob o ponto de vista químico, físico-químico e/ou biológico. Essa lacuna retrata a necessidade da expansão de estudos na área, com foco nos constituintes químicos de cada espécie, bem como na descoberta de novas substâncias que possam vir a aumentar o arsenal terapêutico fitoterápico que temos hoje (JOLY et al., 2011).

Sem dúvida, no processo de descoberta e desenvolvimento de novos compostos farmacologicamente ativos, os recursos naturais, especialmente de origem vegetal, representam importante fonte de drogas (CAMPOS et al., 2016). Dentre as estratégias a serem adotadas na descoberta e desenvolvimento de compostos ativos a partir de espécies vegetais, devemos destacar a importância da definição de critérios para seleção de material para investigação científica. Nesse sentido, os estudos etnofarmacológicos, com objetivo de testar as hipóteses sugeridas tradicionalmente, as quais representam as experiências vividas ao longo de gerações, têm fornecido importantes subsídios no estabelecimento de critérios de inclusão e/ou exclusão de espécies vegetais para desenvolvimento de estudos de validação, possibilitando o desenvolvimento de fitoterápicos a partir de espécies vegetais selecionadas por inquérito etnofarmacológico (ALBUQUERQUE et al., 2014).

A validação de espécies vegetais visa a comprovação da segurança, eficácia e qualidade (obediência ao conjunto de critérios que caracterizam o material vegetal para o uso ao qual se destina). Esses estudos de validação necessariamente envolvem as etapas do estudos etnodirigidos (etnobotânica e etnofarmacologia), químicos, biológicos, farmacológicos, toxicológicos e farmacotécnicos (KLEIN et al., 2009; NEIVA et al., 2014).

Na perspectiva de contribuição com novas alternativas e/ou complementos terapêuticos no câncer, nas últimas décadas tem sido constatado o crescimento dos estudos na área, principalmente a partir de recursos naturais de origem vegetal (HEINRICH et al., 2006; NEWMAN; CRAGG, 2016).

Diante do exposto, considerando as evidências científicas que comprovam a contribuição dos recursos naturais de origem vegetal na terapêutica anticancerígena atual, bem como a biodiversidade nacional, com ênfase a constatação da grande extensão territorial do estado do Maranhão, formada por vários ecossistemas, com flora rica, diversificada e desconhecida; e, ainda, reconhecendo a contribuição da pesquisa etnofarmacológica como ferramenta para

seleção de espécies vegetais na P & D & I de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos, esse trabalho se propõe a contribuir nos estudos de validação das espécies vegetais *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e *Senna alexandrina* Mill., selecionadas a partir de estudos etnofarmacológicos do Grupo de Produtos Naturais da UFMA, identificadas como espécies vegetais de amplo emprego na prática popular de combate ao câncer (dados não publicados).

2.3 *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench

Com base em revisões taxonômicas, *Hibiscus esculentus* L., que havia sido catalogada por Lineu em 1737, sofreu mudança em sua denominação em 1974, sendo nomeada *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench (SANTOS, 2013), com a seguinte taxonomia:

- Reino: *Plantae*
- Divisão: *Magnoliophyta*
- Classe: *Magnoliopsida*
- Ordem: *Malvales*
- Família: *Malvaceae*
- Gênero: *Abelmoschus*
- Espécie: *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench

Abelmoschus esculentus, conhecida popularmente como quiabeiro, é um arbusto que pode chegar a 2,5 metros de altura, de caule ereto e esverdeado coberto com pelos duros e ásperos (Figura 1). É referido como originário da África Tropical e que tenha chegado ao Brasil por meio de escravos, tendo a Bahia como porta de entrada no país, e sendo este Estado o maior produtor (SANTOS, 2013; FILHO et al., 2017).

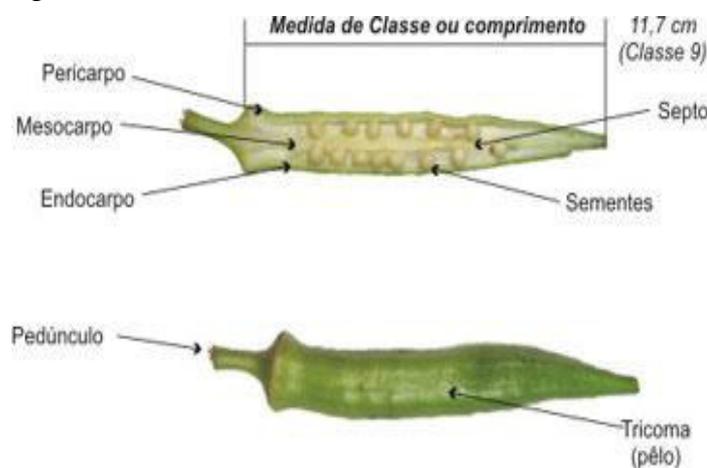
Figura 1 – Partes aéreas de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench.



Fonte: Santos (2013)

A espécie é popularmente conhecida por seu fruto, o quiabo, também conhecido como okra, gombô, abelmosco ou dedos de senhora, sendo largamente utilizado na culinária mundial. O quiabo apresenta cerca de 60 sementes, pode ser longo, médio ou curto, variando de 5 a 15cm em seu comprimento (Figura 2). Em relação a seu formato, pode ser cilíndrico ou quinado (Figura 3). O fruto pode ser verde, vermelho, violeta ou branco. Possui folhas verde-escuro lobadas e com tricomas tectores, já as flores são axilares, pétalas amarelas e pistilo roxo, sendo estas, hermafroditas (JAIN, 2012; NASCIMENTO, 2015).

Figura 2 – Corte longitudinal de *Abelmoschus esculentus*(L.) Moench. constituído de pericarpo.



Fonte: CEAGESP (2001)

Figura 3 – Morfologia do fruto de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench.



Fonte: CEAGESP (2001)

O quiabo deve ser consumido nos primeiros estágios de maturação, devida a alta concentração de fibras que são formadas ao longo do desenvolvimento do fruto, sendo assim, contraindicado o seu consumo “*in natura*”. Em relação ao seu caráter nutricional, apresenta fibras, proteínas, carboidratos solúveis; polissacarídeos como o amido; celulose e hemicelulose. É um dos vegetais com maior concentração de pró-vitamina A, além de possuir outras vitaminas como a B1 e C e presença de minerais como o ferro e cálcio. Também apresenta substâncias químicas como: alanina, arginina, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esterárico, leucina, isoleucina, pectina, quercetina, riboflavina, dentre outros compostos. Grande parte do teor de fibras encontra-se em sua casca. Através das suas sementes (que possuem cerca de 25% de proteínas, 15% de lipídeos e 30% de fibras), produz-se um pó de alto valor nutricional, em especial com proteínas e óleos, que vem sendo usando como adjuvante na alimentação. (LIMA, 2007; SANTOS, 2013; LEE et al.; NASCIMENTO et al.; SOUSA et al., 2015; FILHO et al., 2017).

Além do uso como alimento, o quiabo também possui importantes atividades terapêuticas como: laxante por apresentar fibras e polissacarídeos de cadeia longa; antidiabética por causa de sua mucilagem (polissacarídeos que formam uma substância de aspecto viscoso ao reagir com a água) através da inibição de duas enzimas: α -amilase e α -glicosidase; atua a nível intestinal com ação antiparasitária, verminoses, combatendo diarreia, disenteria e inflamações na mucosa intestinal; atividade antioxidante de sua casca e sementes em pó, através de estudos realizados em ratos (SABITHA, 2012; SANTOS, 2013; FILHO, et al., 2017).

2.4 *Senna alexandrina* Mill

A espécie *Senna alexandrina* Mill., pertence a uma das mais importantes famílias do reino vegetal, a Fabaceae (anteriormente conhecida como Leguminosae), que compreende mais de 19.000 espécies e possui três importantes sub-famílias: Mimosoideae, Papilionoideae e Caesalpinioideae (sendo o sene incluído nesta última). Possui alguns sinônimos botânicos, que por vezes geram dúvidas se realmente se trata da mesma espécie, como *Cassia angustifolia* Vahl, *Cassia sena* L., *Senna angustifolia* (Vahl) Batka. É originária do sul da Península Arábica e depois foi introduzida na Índia (ARAÚJO, 2012; NEVES et al., 2017). O sene apresenta a seguinte taxonomia:

- Reino: *Plantae*
- Divisão: *Magnoliophyta*
- Classe: *Magnoliopsida*
- Ordem: *Fabales*
- Família: *Fabaceae*
- Gênero: *Senna*
- Espécie: *Senna alexandrina* Mill.

Senna alexandrina, conhecida popularmente como sene, também é conhecido como cassia, cene, fedegoso-do-rio-de-janeiro, mamangá e lava-pratos, representa arbusto que atinge cerca de 1,5 metros de altura, com caule ereto, lenhoso (Figura 4); suas folhas são compostas do tipo paripenada e classificam-se como folíolos, de flores amarelas e suas sementes são guardadas em vagens (Figura 5); originário da Índia, foi aclimatado no Brasil no século XIX (FERNANDO et al., 2008; MANSO, 2013).

Severo (2013) refere que os extratos das folhas e sementes, têm metabólitos com atividades farmacológicas em especial para a constipação intestinal. As substâncias ativas contidas nas folhas são da classe das antroquinonas, sendo as principais representantes diantronas e antronas, e, contendo outros compostos como derivados antracênicos (em especial: crisofanol, aloé-emodina, reína e os senosídeos ou glucósidos de diantronas), flavonoides, mucilagens, resinas e ácidos orgânicos. Já os frutos, contém heterosídeos hidroxiantracênicos, expressos na forma de senosídeo A e B. O sene possui dois mecanismos de ação que lhe conferem seu efeito laxante: o aumento da motilidade do cólon, diminuindo o tempo do trânsito intestinal, secretando eletrólitos (como Na⁺ e Cl⁻) para o interior das células e, também,

aumentando o estímulo da secreção de água e eletrólitos para o lúmen do cólon. (MANSO, 2013).

Figura 4 – Partes aéreas de *Senna alexandrina* Mill.



Fonte: Foster (2016)

Figura 5 – Amostra representativa de partes aéreas de *Senna alexandrina* Mill.



Fonte: Farmacopeia Portuguesa VIII (2005)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar estudo químico de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e *Senna alexandrina* Mill.; espécies vegetais da flora maranhense referidas de uso popular no tratamento do câncer pela população de São Luís /Maranhão visando contribuição efetiva na validação de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos no tratamento do câncer.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar parâmetros químicos e físico-químicos dos extratos *Abelmoschus esculentus* e *Senna alexandrina*, espécies vegetais da flora maranhense referidos de uso popular no tratamento do câncer;
- Aplicar ensaios qualitativos e/ou quantitativos de caracterização e doseamento dos constituintes químicos nos extratos das espécies vegetais selecionadas;
- Identificar marcador analítico para controle de qualidade das espécies vegetais selecionadas;
- Realizar estudos de avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos vegetais selecionados;
- Realizar o estudo de estabilidade química dos extratos de espécies vegetais da flora maranhense referidas de uso popular;
- Contribuir nos estudos de desenvolvimento tecnológico de novos fitoterápicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aquisição do material vegetal e identificação botânica

As amostras de *Abelmoschus esculentus* foram adquiridos por compra, *in natura*, em estabelecimentos de venda desse produto, no período de dezembro de 2018, utilizando critérios qualitativos para escolha, tais como: ausência de fungos e imperfeições e tamanho do fruto, variando entre 5 e 15cm. A identificação botânica foi realizada no Herbário do Maranhão da Faculdade de Biologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), com exsicata registrada no número 11.298.

As amostras de *Senna alexandrina* foram adquiridas como droga vegetal seca, por compra, em estabelecimentos de venda de produtos naturais de São Luís, no estado do Maranhão, no período de dezembro de 2018. A identificação botânica foi fundamentada nas especificações da Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), por meio de ensaios de descrição macroscópica, microscópica e microscópica do pó.

4.2 Obtenção dos extratos

A amostra vegetal do quiabo foi seccionada em rodela finas e levada para a liofilização, onde passou 48 horas no processo e em seguida foi triturada em moinho de facas, para obtenção do pó (710 μ m a 250 μ m) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A amostra vegetal do sene, que já foi adquirida seca, também foi triturada seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente.

Após trituradas, as amostras foram extraídas, separadamente, por procedimento extrativo por maceração fracionada assistida por ultrassom, com o emprego de etanol a 70% como solvente. Nesta etapa foi definida como relação de hidromódulo (relação droga/solvente), para os frutos de quiabo 1:7 (p/v) (100g do pó para 700mL do solvente) e no sene 1:6 (p/v) (100g do pó para 600mL do solvente) (SIMÕES et al., 2016).

Todos os extratos foram submetidos a avaliação do rendimento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Após o término das extrações, as soluções foram filtradas, sendo que parte do filtrado foi concentrado em evaporador rotativo, e o restante acondicionado em frascos apropriados e mantido em refrigeração até a realização dos ensaios (MATOS, 2009; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; RODRIGUES, 2011).

4.3 Análises químicas, físicas e físico-químicas

4.3.1 Determinação do pH

Com emprego de pHmetro digital, o teste foi realizado nos extratos hidroetanólicos. A análise foi realizada logo após o processo de filtração a qual avaliou a diferença de potencial entre dois eletrodos imersos nas amostras em estudo. O eletrodo foi inserido diretamente na dispersão aquosa e valores mantidos entre 5,5 e 6,5, foram utilizados como critério (ISAAC et al., 2008; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.3.2 Determinação da densidade

A densidade relativa é a relação entre a densidade absoluta da amostra e a densidade absoluta de uma substância usada como padrão. Nesse estudo a substância padrão é a água, a densidade determinada foi a densidade específica. A densidade específica foi determinada em picnômetro, acoplado com termômetro, previamente pesado vazio, para a determinação do mPv. A amostra foi inserida no picnômetro e a temperatura foi ajustada para 20°C, quando, então, o picnômetro foi pesado, para determinação de mPa. A diferença entre a massa do picnômetro com a amostra e a do picnômetro vazio é a massa da amostra. A relação entre a massa da amostra e a massa da água, ambas a 20°C, representaram a densidade específica da amostra analisada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.3.3 Determinação da viscosidade

Por meio do viscosímetro digital, o teste foi realizado com os extratos hidroetanólicos logo após o processo de filtração. A viscosidade foi medida pela força necessária para girar um *spindle* no líquido que está sendo testado. A amostra foi adicionada no recipiente coletor do aparelho até a marca desejada, sendo definido o *spindle* e a rotação a serem testadas; em seguida foi imerso o *spindle* na amostra a ser analisada e após estabilizado, o valor aparece no display em mPa.s. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.3.4 Screening químico

Os extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e das folhas de *Senna alexandrina* foram submetidos a métodos de avaliação qualitativos e semi-quantitativos dos constituintes químicos (FALKENBERG, 2004; MATOS, 2009).

4.3.5 Determinação do teor de polifenóis totais

As concentrações de polifenóis totais foram obtidas utilizando 100 µL da solução do extrato (2 mg/mL), 100 µL do reagente Folin-Ciocalteu (Merck) e 1,0 mL da solução de carbonato de sódio a 20%, por duas horas em temperatura ambiente ao abrigo da luz. Concentrações de ácido gálico (Merck) foram utilizadas como padrão. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, Perkin Elmer) a 760 nm e os resultados expressos em porcentagem de ácido gálico (CHAILLOU et al., 2004; ABREU et al., 2006).

4.3.6 Determinação do teor de flavonoides

As concentrações de flavonoides totais foram obtidas com 500 µL da solução do extrato (2 mg/mL) e 500 µL de solução metanólica de cloreto de alumínio a 5%, por 30 minutos, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Concentrações conhecidas de quercetina (Merck) foram utilizadas como padrão. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, Perkin Elmer) a 425 nm e os resultados expressos em porcentagem de quercetina (CHAILLOU et al., 2004; ABREU et al., 2006; DUTRA et al., 2008).

4.4 Perfil cromatográfico

4.4.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

Para a realização da cromatografia em camada delgada foi utilizada como adsorvente a sílica gel F₂₅₄-Merck, com 10 cm de comprimento e largura, sendo utilizado como eluente: acetato de etila, ácido fórmico e água destilada (9:0,5:0,5) para o extrato hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus*; e acetato de etila, álcool *n*-propílico, água destilada e ácido acético glacial (4:4:3:1) para o extrato hidroetanólicos das folhas de *Senna alexandrina*. As amostras foram analisadas sob luz UV365.

Foram utilizados como parâmetros de avaliação, a comparação dos valores de Rf – índice de retenção do composto (SANTANA et al., 2007) e da coloração (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.5 Estudo de estabilidade

Os extratos em estudo foram acondicionados em embalagem primária adequada (vidro neutro) e submetidos a armazenamento com variações de temperatura, em condições ambientais ($25,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$), geladeira ($4,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$) e estufa ($40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$) com temperatura controlada, com umidade relativa de $75,0 \pm 5,0\%$; exposição à radiação luminosa e ciclos de congelamento e descongelamento.

A avaliação de parâmetros de estabilidade preliminar dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. Foi fundamentada na avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante. Os testes para análise foram realizados no tempo 0 fundamentado na atividade antimicrobiana; e, nos tempos 0, 15 e 30 dias, fundamentados na atividade antioxidante dos extratos hidroetanólicos de *Abelmoschus esculentus* e *Senna alexandrina* (BRASIL, 2005; ISAAC et al., 2008; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.5.1 Investigação da atividade antimicrobiana

Para os bioensaios da atividade antimicrobiana foram empregadas cepas ATCC (*American Type Culture Collection*) de bactérias Gram-positiva: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923); Gram-negativa: *Escherichia coli* (ATCC 25922) e do fungo *Candida albicans*(ATCC 14053).

Para avaliar a atividade antimicrobiana foi utilizada a técnica da microdiluição em caldo proposta pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Em placas de 96 poços estéreis foram colocados em cada poço 150 μL de ágar *Mueller Hinton*, 150 μL do extrato a ser testado seguido de diluições seriadas e 5 μL da suspensão microbiana (bacteriana/ fúngica), levados à estufa bacteriológica a 37°C por 24 horas para bactérias e por 48 horas para fungos; após o período de incubação foi adicionado o revelador de crescimento microbiano, resazurina a 0,1% com posterior leitura após 4 horas de incubação (PALOMINO et al., 2002; ARAÚJO, 2016).

Foram utilizadas placas com o meio de crescimento de cada microorganismo específico, onde foi retirada uma alçada de cada diluição até a Concentração Inibitória Mínima (CIM), que é a menor concentração que inibe pelo menos 99,9% do crescimento microbiano. Todos os testes foram realizados em triplicata; como controle positivo foi utilizado 20µL de Cloranfenicol (0,02mg/mL) para bactérias e 20 µL de Nistatina (100.000 U.I/mL) para fungo e 20 µL de etanol 70% como controle negativo (NAKANO, 2011).

4.5.2 Avaliação da atividade antioxidante frente ao 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH)

Os extratos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e das folhas de *Senna alexandrina* foram submetidos ao método fotolorimétrico *in vitro* utilizando o radical livre estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH, Sigma) segundo Brand-Willians et al. (1995) e Molyneux (2004), com modificações. As amostras foram diluídas em diferentes concentrações em etanol P.A. (5, 10, 25 e 50 µg/mL), em seguida, adicionados à solução metanólica de DPPH (40µg/mL). Após 30 min de reação em temperatura ambiente ao abrigo da luz, a absorbância de cada solução foi medida em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, PerkinElmer) a 517 nm. Padrões de ácido gálico, elágico e ascórbico foram usados como controle positivo, nas mesmas condições das amostras.

A porcentagem da descoloração do radical DPPH foi obtida com a equação: Atividade antioxidante (%) = $[(ADPPH - A_{amostra}) / ADPPH] \times 100$; onde ADPPH é a absorbância do DPPH (controle negativo) e Aamostra é a absorbância do radical na presença dos extratos ou dos padrões.

Os resultados foram expressos como valores de CE₅₀ (concentração efetiva 50%), concentração do extrato que causa a perda de 50% da atividade de DPPH (BRAND-WILLIAMS et al., 1995; MOLYNEUX, 2004).

4.6 Análise estatística

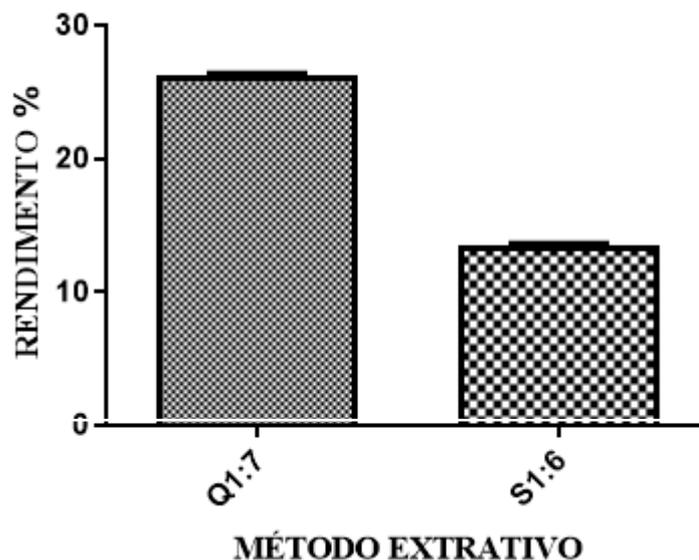
Todos os ensaios foram realizados em triplicata e repetidos pelo menos uma vez. Os resultados foram expressos como a média ± desvio padrão (X ± SD), ou média ± erro padrão (X ± SEM). A análise estatística empregou análise de variância (ANOVA) seguida do teste *Tukey-Kramer* ou *Kruskal-Wallis*. O nível de significância foi pré-estabelecido em 5% (p<0,05). Todos os dados foram analisados pelo programa *GraphPadPrism versão 5.0*.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Rendimento dos extratos

Os rendimentos dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e das folhas de *Senna alexandrina* estão demonstrados na figura 6.

Figura 6 – Rendimento (%) dos extratos hidroalcoólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill



Rendimento (%) dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. * Q 1:7 (extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7); S 1:6 (extrato hidroetanólico de *Senna alexandrina* por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6). Análise de variância ANOVA *one-way*, seguido de teste *Tukey*.

Fonte: dados da pesquisa

Os resultados evidenciam rendimento de 26,3% para o quiabo e 13,5% para o sene, constatando rendimento maior para extratos obtidos a partir de frutos, quando comparado ao extrato obtido a partir de folhas; o que corrobora com estudo de Antunes et al. (2015) que indica melhor rentabilidade para a parte botânica frutos em detrimento da parte botânica folhas.

Na avaliação dos dados de rendimento vale destacar que o procedimento extrativo empregado, maceração assistida por ultrassom, é descrito como um método rápido e eficaz de extração, levando a rendimento considerável em relação aos demais métodos na obtenção de extratos a partir de produtos naturais (CAVALHEIRO, 2013; MEREGALLI, 2017). Estudos

revelam a eficácia da técnica de maceração assistida por ultrassom, em grande parte, devido ao fato que a radiação na frequência do ultrassom promove, por meio de suas ondas sonoras, uma variação de pressão no líquido, conseqüentemente produzindo cavitações, o que aumenta a permeabilidade da parede celular, facilitando assim a penetração do solvente nas células vegetais e uma melhor extração dos compostos (OLIVEIRA et al., 2016).

5.2 Análises químicas, físicas e fisico-químicas

5.2.1 Características de pH, densidade e viscosidade

Os valores para o pH, densidade e viscosidade encontrados nos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e nas folhas de *Senna alexandrina* estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores de potencial hidrogeniônico (pH), densidade relativa e viscosidade dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill.

EXTRATO / HIDROMÓDULO	pH	DENSIDADE (g/mL)	VISCOSIDADE (mPa.s)
Q 1:7 MU*	5,9 ± 0,04	0,95 ± 0,011	72,6 ± 0,11
S 1:6 MU	5,0 ± 0,02	0,91 ± 0,016	75,6 ± 0,01

* Q 1:7 (extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7); S 1:6 (extrato hidroetanólico de *Senna alexandrina* por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6). Os resultados indicam as médias ± desvio padrão. Análise de variância ANOVA *one-way*, seguido de teste *Tukey*.

Fonte: dados da pesquisa.

A investigação do pH é um parâmetro significativo no estudo químico de soluções extrativas e na estabilidade dos componentes das possíveis formulações farmacêuticas derivadas a serem obtidas (CARDOSO, 2013). Nesse estudo foram obtidos valores de pH de 5,9 para o extrato hidroetanólico de quiabo e de 5,0 para o extrato hidroetanólico de sene, ambos demonstrando caráter ácido. De acordo com a literatura, o pH do solo ideal para o crescimento do quiabo gira em torno de 6,0 e 6,5, tendo esse impacto significativo na produção do fruto e, logo, das preparações obtidos com tal material (MORAES et al., 2018). Em relação ao sene, é descrito um pH de 4,8, pela presença dos senosídeos e de compostos fenólicos, atribuindo este caráter ácido (ARAUJO, 2012).

O valor da densidade relativa do extrato do quiabo foi de 0,95 g/mL; já a densidade relativa do extrato do sene foi de 0,91 g/mL; indicando valores de acordo com a literatura, que considera normais os extratos de plantas medicinais com densidade entre 0,87 a 0,98 g/mL. (PRISTA, 1990).

Com relação à viscosidade, o extrato hidroetanólico dos frutos de *Abelmoschus esculentus* apresentou viscosidade de 72,6 mPa.s; já o extrato hidroalcoólico das folhas de *Senna alexandrina* teve viscosidade de 75,6 mPa.s. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a viscosidade vem do atrito interno entre moléculas, através da colisão entre elas, enfatizando que quanto maior a temperatura, menor a viscosidade de uma substância por diminuir a força intermolecular, contribuindo na comprovação dos resultados encontrados nesse estudo.

5.2.2 Perfil fitoquímico

Os resultados obtidos nos ensaios de avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos constituintes químicos nos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* permitem constatar a presença de flavonas, xantonas, flavonóis, saponinas, cumarinas, compostos fenólicos e taninos condensados. Já os resultados obtidos nos extratos hidroetanólicos das folhas de *Senna alexandrina* evidenciam a presença de flavonóis, catequinas, flavononas, esteroides, saponinas e compostos fenólicos (Tabela 2).

Os ensaios de avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos extratos de *Abelmoschus esculentus* demonstraram ainda, resultados negativos para antocianinas, antocianidinas, chalconas, auronas, flavonóis, catequinas, flavononas, esteroides, triterpenos, alcaloides, compostos fenólicos e taninos hidrolisáveis. Estudos químicos com extratos desta espécie têm identificado compostos fenólicos, taninos, cumarinas, triterpenos, flavonoides (flavonas, flavonóis e xantonas) e saponinas (RODRIGUES et al., 2010; CARDOSO, 2011). Estes resultados são compatíveis aos obtidos neste estudo, não sendo constatada apenas a presença de triterpenos.

Os ensaios de avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos extratos de *Senna alexandrina* demonstraram ainda, resultados negativos para antocianinas, antocianidinas, flavonas, flavonóis, xantonas, chalconas, auronas, triterpenos, alcaloides e taninos hidrolisáveis. Estudos químicos com extratos da espécie têm identificado a presença de flavonoides, saponinas, compostos fenólicos e taninos (RODRIGUES, 2009; NEVES, 2017). Estes resultados são compatíveis aos obtidos neste estudo, sendo ainda constatada a presença de catequinas e esteroides.

Tabela 2 – Avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos constituintes químicos dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill.

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	EXTRATO / HIDROMÓDULO	
	Q 1:7 MU*	S 1:6 MU
antocianidinas, antocianinas	-**	-
flavonas, xantonas e flavonóis	+	-
chalconas e auronas	-	-
flavononóis	-	+
catequinas	-	+
flavononas	-	+
esteroides	-	+
triterpenóides	-	-
saponinas	+	++
cumarinas	+++	-
alcaloides	-	-
fenóis	++	+++
taninos hidrolisáveis	-	-
taninos condensados	+	-

*Q 1:7 (extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7); S 1:6 (extrato hidroetanólico de *Senna alexandrina* por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6).

** Critérios adotados para expressar intensidade de resultados: +++ (reação fortemente positiva); ++ (reação moderadamente positiva); + (reação fraca); - (negativo). Resultados expressos como média dos ensaios de avaliação qualitativa e semi-quantitativa de constituintes químicos realizados em triplicata nos extratos hidroetanólicos.

Fonte: dados da pesquisa

Variação qualitativa e/ou quantitativa de constituintes químicos numa mesma espécie pode ser relacionada a diversos fatores como a sazonalidade, índice pluviométrico, ritmo circadiano, temperatura, altitude, idade e desenvolvimento da espécie, radiação ultravioleta, nutrientes, poluição atmosférica e ação de patógenos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007); além das variáveis relacionadas ao processamento do material vegetal para obtenção dos extratos, tais como: granulometria, qualidade e quantidade de solvente, método extrativo, temperatura, tempo, tensão superficial e pH (FONSÊCA, 2005; SIMÕES et al., 2016).

5.2.3 Teor de polifenóis totais e flavonoides

A quantificação de polifenóis totais e flavonoides estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Teor de polifenóis e flavonoides dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill.

EXTRATO / HIDROMÓDULO	POLIFENÓIS (mgEAG/g)**	FLAVONOIDES (mgEQ/g)
Q 1:7 MU*	43,27 ± 3,28	27,04 ± 0,21
S 1:6 MU	86,44 ± 3,38	110,22 ± 1,25

* Q 1:7 MU (extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7); S 1:6 MU (extrato hidroetanólico de *Senna alexandrina* por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6).

** EAG (equivalente de ácido gálico); EQ (equivalente de quercetina). Os resultados indicam as médias ± desvio padrão. Análise de variância ANOVA *one-way*, seguido de teste *Tukey*.

Fonte: dados da pesquisa

Os resultados evidenciam que no extrato hidroetanólicos do quiabo, a concentração de polifenóis totais é de 43,27 ± 3,28 (mgEAG/g) e flavonoides é de 27,04 ± 0,21 (mgEAG/g). Estudos indicam que os valores de polifenóis totais do quiabo variam de 19,27 a 73,15 mgEAG/g; já em relação a concentração de flavonoides, os valores variam de 7,1 a 26,9 mgEQ/g; comprovando, assim, que nossos resultados estão dentro dos limites já descritos na literatura (ROCHA, 2010; CALUETE, 2012; GEMEDE, 2015; LISBOA, 2017).

Da mesma forma, é possível perceber nos extratos hidroetanólicos de sene, a concentração de polifenóis totais é de 86,44 ± 3,38 (mgEAG/g) e flavonoides é de 110,22 ± 1,25 (mgEAG/g). De acordo com a literatura, não há um consenso nos dados, principalmente no carecimento de dados da espécie e na alta diversidade de espécies do gênero *Senna*, onde estudos indicam grande variação de valores de polifenóis totais variando de 21,79 a 556,0 mgEAG/g (com destaque ao estudo de Eberhardt (2012), que demonstra variação de 28,16 a 547,0 mgEAG/g); já em relação aos flavonoides percebe-se a variação de 9,78 a 430,25 mgEQ/g. Com isso, é possível perceber que há uma variação considerável nos teores de polifenóis totais e flavonoides não apenas na espécie *Senna alexandrina*, mas em todo gênero *Senna*, demonstrando que as condições de coleta, sazonalidade e conservação dos extratos se fazem de grande importância ao se quantificar teores de metabólitos secundários. (NOGUEIRA, 2009; NOVAIS, 2017).

Como já referido anteriormente, as variações de qualitativas e quantitativas de constituintes químicos entre estudos realizados com a mesma espécie vegetal, podem ser justificados por fatores relacionados as condições de crescimento e obtenção da espécie (sazonalidade, índice pluviométrico, ritmo circadiano, temperatura, altitude, idade e desenvolvimento da espécie, radiação ultravioleta, nutrientes, poluição atmosférica e ação de patógenos) (GOBBO-NETO; LOPES, 2007) e processamento do material vegetal para

obtenção dos extratos (granulometria, qualidade e quantidade de solvente, método extrativo, temperatura, tempo, tensão superficial e pH) (FONSÊCA, 2005; SIMÕES et al., 2016). Situação que deve estimular os estudos de padronização dos extrativos, com parâmetros bem definidos das condições desde habitat até as variáveis da extração.

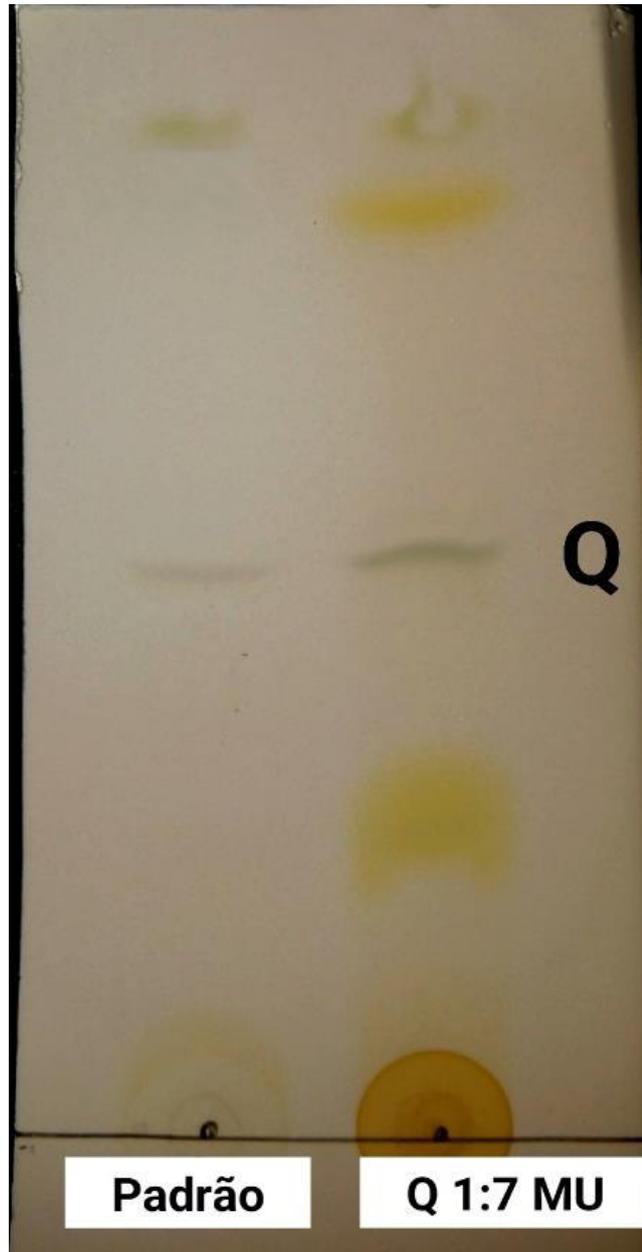
Com isso, é possível perceber a presença expressiva de compostos fenólicos e flavonoides em ambos os extratos das espécies em estudo, selecionadas dada relatos de estudo do Grupo de Produtos Naturais da UFMA, do emprego popular no tratamento de câncer (dados não publicados); sinalizando, assim, para o potencial antioxidante das espécies, o que pode ajudar no controle de doenças ocasionadas pelo estresse oxidativo advindo dos radicais livres, como doenças crônicas (diabetes, hipertensão), doenças coronárias e o câncer (HELENO, 2015; LISBOA, 2017).

5.3 Perfil cromatográfico

5.3.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

Considerando a importância da definição de um marcador analítico nos estudos químicos de espécies vegetais, para avaliação dos parâmetros de qualidade de um material vegetal foi realizada uma cromatografia em camada delgada para o extrato hidroetanólico dos frutos de *Abelmoschus esculentus* MU 1:7 (maceração com ultrassom hidromódulo 1:7) (Figura 7) e para o extrato hidroetanólico das folhas de *Senna alexandrina* MU 1:6 (maceração com ultrassom hidromódulo 1:6) (Figura 8).

Figura 7 – Cromatograma obtido por cromatografia em camada delgada do extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench

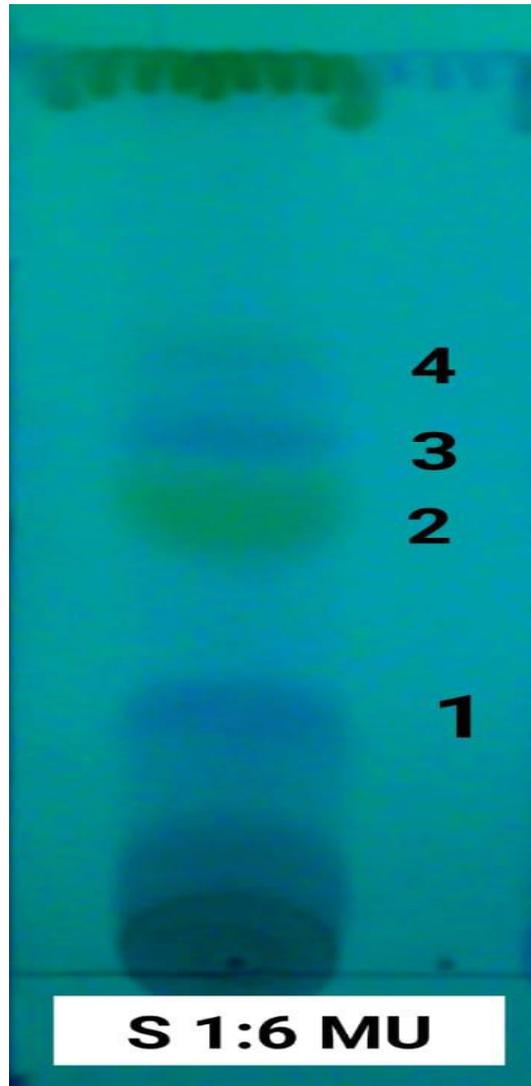


O extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench foi obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7 (Q 1:7 MU). Fase móvel: acetato de etila/ ácido fórmico/ água destilada (9: 0,5: 0,5). Fase Estacionária: Silica gel 60 F₂₅₄ – Merck. Padrão: quercetina.

Fonte: dados da pesquisa

Na Figura 7, é possível perceber a presença de 03 (três) substâncias: uma de alta polaridade ($R_f = 0,73$), uma de média polaridade ($R_f = 0,55$) e uma de baixa polaridade ($R_f = 0,28$). A substância de $R_f = 0,55$ merece destaque por apresentar o R_f da substância quercetina (Q), sendo portanto, sugerido que esta substância compõe o extrato dos frutos de *Abelmoschus esculentus*, sendo assim, passível de ser utilizada como marcador analítico para os extratos dessa espécie vegetal.

Figura 8 – Cromatograma obtido por cromatografia em camada delgada do extrato hidroetanólico das folhas de *Senna alexandrina* Mill.



O extrato hidroetanólico das folhas de *Senna alexandrina* Mill. MU 1:6 foi obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6 (S 1:6 MU). Fase móvel: acetato de etila/ álcool *n*-propílico/ água / ácido acético glacial (4: 4: 3: 1). Fase Estacionária: Silica gel 60 F₂₅₄ – Merck.

Fonte: dados da pesquisa

Na Figura 8 constatamos a presença de 04 (quatro) substâncias: 03 (três) de média polaridade ($R_f = 0,52$, $R_f = 0,475$ e $R_f = 0,41$) e 01 (uma) de baixa polaridade ($R_f = 0,22$). Esses valores são próximos dos descritos na Farmacopeia Brasileira (2010), que infere acerca dos 04 (quatro) tipos de derivados hidroxiantracênicos (senosídeo) presentes nas folhas de sene: A ($R_f = 0,4$), B ($R_f = 0,2$), C ($R_f = 0,5$) e D ($R_f = 0,45$). Portanto, é sugerido a presença desses senosídeos em nosso estudo: mancha 1 - senosídeo B; mancha 2 - senosídeo A; mancha 3 - senosídeo D e mancha 4 - senosídeo C. Assim, é possível definir ainda, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010) a presença do marcador analítico dos extratos dessa espécie como os derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B ($R_f = 0,2$).

5.4 Investigação da atividade antimicrobiana

Os extratos hidroetanólicos em estudo, quando avaliados no tempo 0, não exibiram atividade microbiana frente aos três microorganismos testados (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*) (Tabela 4).

Tabela 4 – Concentração Inibitória Mínima (CIM) (mg/mL) dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill.

MICROORGANISMOS	EXTRATOS/ CIM (mg/mL)				
	Q 1:7 MU*	S 1:6 MU	CL	NT	E
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	-	-	0,2	X	-
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	-	-	0,2	X	-
<i>Candida albicans</i> (ATCC 14053)	-	-	X	0,2	-

Q 1:7 MU (extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7); S 1:6 MU (extrato hidroetanólico de *Senna alexandrina* por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6). CL: Cloranfenicol (controle positivo para bactérias); NT: Nistatina (controle positivo para fungos); E: etanol 70% (controle negativo); X: não testado.

Fonte: dados da pesquisa

Estudo de Diaz (2009) e Montenegro (2018) também não evidenciaram atividade antimicrobiana frente microorganismos do gênero *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* e *Candida* do extrato de quiabo. Mas estudo de Al-Saiym et al. (2015) e Neves et al., (2017) indicaram atividade moderada contra *Staphylococcus aureus* e alguns fungos do gênero *Candida* com extrato de sene.

5.5 Perfil de estabilidade preliminar dos extratos

A avaliação de parâmetros de estabilidade preliminar dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. foi fundamentada na avaliação da atividade antioxidante.

5.5.1 Atividade antioxidante frente 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH)

Os valores dos resultados obtidos pelo CE₅₀ nos extratos de hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e das folhas de *Senna alexandrina* podem ser considerados como

muito ativos (CE_{50} inferiores a $50 \mu\text{g/mL}$) (tabela 5), segundo escore de Reynertson et al. (2005); evidenciando, assim, potente atividade antioxidante das amostras em estudo.

Como parâmetro para avaliação da estabilidade dos extratos hidroetanólicos obtidos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e das folhas de *Senna alexandrina* foi analisada a atividade antioxidante no tempo 0, 15 e 30 dias. A Tabela 5 demonstra os resultados obtidos no tempo inicial (dia 0), os quais foram empregados como os valores de referência durante todo o período do estudo de estabilidade dessas amostras.

Tabela 5 – Avaliação da estabilidade dos extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e das folhas de *Senna alexandrina* Mill., fundamentada na avaliação da atividade antioxidante acondicionados em temperatura ambiente, geladeira e estufa, avaliados em tempo 0, 15 e 30 dias.

EXTRATO/ HIDROMÓDULO	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE CE_{50} ($\mu\text{g/mL}$)						
	TEMPO 0	TEMPO 15			TEMPO 30		
		Amb.	Gel.	Est.	Amb.	Gel.	Est.
Q 1:7 MU*	5,67	5,72	5,69	5,73	5,75	5,71	5,81
S 1:6 MU	5,46	5,51	5,48	5,63	5,59	5,51	5,77

Q 1:7 MU (extrato hidroetanólico de *Abelmoschus esculentus* obtido por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:7); S 1:6 MU (extrato hidroetanólico de *Senna alexandrina* por maceração com ultrassom em hidromódulo 1:6). Os valores indicam os resultados obtidos nos tempos 0, 15 e 30 dias. A análise de variância ANOVA *one-way*, seguido de teste *Tukey* não demonstrou diferença estatística significativa. Ácido gálico (controle positivo): $CE_{50} 1,50 \mu\text{g/mL}$. Amb.: temperatura ambiente de 25°C ; Gel.: geladeira a 5°C ; Est.: estufa a 40°C .

Fonte: dados da pesquisa

Com base nos resultados obtidos nos tempos 0, 15 e 30 dias é possível observar que as amostras apresentaram diferenças estatísticas nos períodos estabelecidos. Ambos os extratos apresentaram aumento no valor de CE_{50} na atividade antioxidante, a partir do tempo 0, destacando-se as amostras acondicionadas em estufa (40°C), com maiores valores de CE_{50} em ambos os tempos. Os dados da tabela 5 indicam ainda, que amostras acondicionadas em geladeira apresentaram os menores valores de CE_{50} e também, as menores diferenças estatísticas de variação conforme o tempo decorrido nas análises.

Os estudos de estabilidade são de grande importância para a garantia da qualidade de um produto, visando a degradação química ou mudanças físicas pela utilização de condições de estocagem forçadas, definindo prazo de validade, período de utilização em embalagem e condições adequadas de armazenamento, pois, estes parâmetros, garantem condições para avaliar a manutenção e reprodutibilidade da qualidade do fitoterápico (BRASIL, 2005).

Como estudos com diversos extratos vegetais indicam relação entre atividade antioxidante e anticancerígena (ROCHA, 2013; ISHII, 2018), diante da expressiva atividade antioxidante e elevado teor de compostos fenólicos evidenciados nos extratos em estudo, sugerimos que os extratos hidroetanólicos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* e das folhas de *Senna alexandrina*, tenham os estudos continuados em modelos pré-clínicos de avaliação de atividade anticancerígena com diferentes linhagens de células tumorais.

6 CONCLUSÃO

A partir dos ensaios químicos, físicos, físico-químicos e biológicos realizados com os extratos hidroetanóliocos dos frutos de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench em hidromódulo 1:7 e das folhas de *Senna alexandrina* Mill. em hidromódulo 1:6, ambos com emprego do procedimento extrativo maceração assistida por ultrassom, conclui-se que:

- A maceração assistida por ultrassom representa método extrativo eficaz, com bom rendimento para as espécies em estudo;

- Os ensaios de avaliação qualitativa e quantitativa dos constituintes químicos, pH, densidade e viscosidade dos extratos indicaram valores que sinalizam para potencial prosseguimento dos estudos de obtenção de preparações derivadas na obtenção de fitoterápicos;

- A análise cromatográfica detectou quercetina como marcador analítico e/ou ativo do quiabo; e o senosídeo B como marcador analítico e/ou ativo do sene;

- No estudo de estabilidade foi possível analisar a interferência da temperatura na atividade antioxidante dos extratos analisados pelo método do radical livre estável DPPH, demonstrando necessidade de parâmetros adequados de acondicionamento dos extratos vegetais para manutenção dos constituintes químicos responsáveis pela atividade antioxidante;

- Os extratos em estudo não apresentaram potencial antimicrobiano nas espécies testadas (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*).

Em conjunto, os resultados evidenciados nesse estudo permitem concluir que as espécies possuem potencial para continuidade dos estudos de validação, com ênfase aos estudos de padronização dos derivados e avaliação da atividade antitumoral, a serem realizadas com os extratos brutos e suas substâncias isoladas, na perspectiva de contribuição efetiva para novas opções alternativas e complementares no tratamento do câncer, bem como outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS

ABREU, B. V. B.; DUTRA, R. P.; BATISTA, M. C. A.; AZEVEDO, C. C.; NOGUEIRA, A. M. C.; COSTA, M. C. P.; RIBEIRO, M. N. S. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Meliponafasciculata* Smith coletado no Cerrado maranhense. **Revista de Ciências da Saúde**, v. 8, p. 18-24, 2006.

AL-SAIYM, R. A.; AL-KAMALI, H. H.; AL-MAGBOUL, A. Z. Interação antibacteriana sinérgica entre *Trachypermumammii*, *Senna alexandrina* e *Vachelia nilótica*. Extrato e antibióticos Nilotica. **Paquistão Journal of Biological Sciences**. v.18, p.115-121, 2015. Disponível em <<https://scialert.net/fulltext/?doi=pjbs.2015.115.121&org=11>>, acesso em 16 jun. 2019.

ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M.; RAMOS, M. A.; FERREIRA JÚNIOR, W. S.; NASCIMENTO, A. L. B.; AVILEZ, W. M. T.; MELO, J. G. Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.24, n.2, p.110-115, 2014.

AMARAL, F. M. M. Potencial giardicida de espécies vegetais: aspectos da etnofarmacologia e bioprospecção. 2007. 346f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2007.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. **Interface (Botucatu)**, Botucatu, v. 17, n. 46, p. 615-633, Set. 2013. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832013000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 mai. 2019.

ANTUNES, J. C. L.; SANTOS, D. V.; PRINCE, P. M. A.; LACERDA, G. A. Rendimento e avaliação antimicrobiana de extratos de três espécies de Solenaceae no norte mineiro. **Revista Bionorte**, v. 4, n. 1, fev. 2015. Disponível em <http://www.revistabionorte.com.br/arquivos_up/artigos/a24.pdf>. Acesso em 08 jun. 2019.

ARAÚJO, R. P. Z. Avaliação comparativa do conteúdo de extrato seco de Sene (*Cassia angustifolia* Vahl) em cápsulas desenvolvidas com material vegetal e cápsulas convencionais de gelatina. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ, Rio de Janeiro/RJ, 2012.

ARAÚJO, M. M.; LONGO, P. L. Teste de ação antibacteriana in vitro de óleo essencial comercial de *Origanum vulgare* (orégano) diante das cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. **Arquivos do Instituto de Biologia** Vol. 83, 2016. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180816572016000100220&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 16 jun. 2019.

BADKE, M. R.; HEISLER, E. V.; CEOLIN, L.; ANDRADE, A.; BUDÓ, M. L. D.; HECK, R. M. O conhecimento de discentes de enfermagem sobre uso de plantas medicinais como terapia complementar. **Revista Foundation Care Online**. 9(2):459-465; abr/jun, 2017.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food Science and Technology**, vol. 28, p.25-30, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência Geral de cosméticos. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. **Guia para a realização de estudos de estabilidade**. Brasília: Diário Oficial da União, 01 ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006a. Decreto nº 5813 de 22 de junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências**. DOU, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006b. Portaria ANVISA-MS nº 971, de 03 de maio de 2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde**. DOU, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília, 2012.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, 17(10):2675-2685, 2012.

CALUETE, M. E. E. Caracterização nutricional e antinutricional de folhas de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench; atividade microbiológica da lectina presente na fração 30%. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2012.

CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, Campinas, v.18, n.1, supl. I, p.373-382, 2016. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v18n1s1/1516-0572-rbpm-18-1-s1-0373.pdf>>; Acesso em 02 jun 2019.

CARDOSO, P. S. Análise fitoquímica e antibacteriana da planta *Hibiscus acetosella* We Lwex Hiern. Trabalho de Conclusão de Curso (Faculdade de Farmácia), Universidade do Extremo Sul Catarinense, Cricúma/SC, 2011.

CARDOSO, N. Q. Desenvolvimento tecnológico de extratos vegetais padronizados a partir de *Lafoensia pacari* A. St. - Hill (Lythraceae). 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, 2013.

CAVALHEIRO, C. V. Extração de compostos fenólicos assistida por ultrassom e determinação de ácidos graxos e minerais em folhas de *Olea europea* L. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, 2013.

CEAGESP – Centro de Qualidade em Horticultura. **Programa Brasileiro para melhoria dos padrões comerciais e embalagens de hortigranjeiros.** Classificação do quiabo (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench, 2001.

CHAILLOU, L. L.; HERRERA, H. A.; MAIDANA, J. F. Estudo de própolis de Santiago Del Estero, Argentina. **Ciência e Tecnologia de Alimentos.** v. 24, p. 11-15, 2004.

DIAZ, S. O. Q. Efeito *in vitro* de sementes de plantas da Amazônia sobre *Streptococcus mutans*. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia), Universidade Estadual do Amazonas, Manaus/AM, 2009.

DUTRA, R. P.; NOGUEIRA A. M. C.; MARQUES R. R. O.; COSTA M. C. P.; RIBEIRO M. N. S. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) em municípios da Baixada maranhense, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18 p.557-562, 2008.

EBERHARDT, G. N. Atividade antioxidante, antidiabética e antimicrobiana de *Senna rugosa* (G. Don) e *Senna velutina* (Vogel) H. S. Irwin & Barneby. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados/MS, 2012.

ESCOPE-European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Exeter, Reino Unido: University of Exeter; 1996-1997.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. Introdução a fitoquímica experimental. In: SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5.ed. rev. ampl., primeira reimpressão. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, p.163-17, 2004.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5.ed. Brasília - **ANVISA**, 2010.

FARMACOPEIA PORTUGUESA 8.ed. Lisboa – **Infarmed**, 2005.

FERNANDES, J. M.; GARCIA, F. C. P. Leguminosae em dois fragmentos de floresta estacional semidecidual em Araponga, Minas Gerais, Brasil: arbustos, subarbustos e trepadeiras. **Rodriguésia**59 (3): 525-546. 2008.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; JÚNIOR, G. D. G. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 381-400, 2014.

FILHO, C. J. A. S. Estudo da mucilagem de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench (quiabo) e suas potencialidades na composição de filmes Biodegradáveis. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza/CE, 2017.

FLOR, A. S. S. O.; BARBOSA, W. L. R. Sabedoria popular no uso de plantas medicinais pelos moradores do bairro tranquilo do distrito de Marudá - PA. **Revista brasileira de plantas medicinais.**, Botucatu, v. 17, n. 4, supl. 1, p. 757-768, 2015.

FONSÊCA, S. G. C. Farmacotécnica de Fitoterápicos. Laboratório de Farmacotécnica. Departamento de Farmácia, 2005, 64 p.

FOSTER, S. stevenfoster.com.br. **Fotografia e informações sobre ervas e plantas medicinais desde 1974**, 2016. Disponível em: < <http://www.stevenfoster.com/photography/imageviewss/senna/a/index.php> >. Acesso em 18 mai 2019.

GEMEDE, H. G., RATTA, N.; HAKI, G. D.; WOLDEGIORGIS, A. Z.; BEYENE, F. Nutritional quality and health benefits of okra (*Abelmoschus esculentus*): A review. **American Journal of Food Science and Nutrition**. v.30, i.5 2015.

GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and relevance worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Acesso em: 18 mar 2019.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v.30, p.374-381, 2007.

HEINRICH, M.; BREMNER, P. Ethnobotany and ethnopharmacy-their role for anticancer drug development. **Current Drug Targets**, v. 7, p. 239-245, 2006.

HELENO, S. A.; MARTINS, A.; QUEIROZ, M. J. R. P.; FERREIRA, I. C. F. R. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. **Food Chemistry** v.173, p. 501–513. 2015

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2018. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2> >. Acesso em: 10 mai 2019.

ISAAC, V. L. B.; CEFALI L. C., CHIARI, B. G., OLIVEIRA, C. C. L. G., SALGADO, H. R. N., CORRÊA, M. A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada.**, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.

ISHII, P. L.; OLIVEIRA, R. J.; MAURO, M. O. Atividades biológicas do Chá-Verde e suas implicações na prevenção do câncer. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, [S.l.], v. 24, n. 47, p. 49-57, set. 2018. ISSN 2596-2809. Disponível em: <<http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/376>>. Acesso em: 03 jun. 2019

JAIN, N.; JAIN, R.; SURENDRA, J. A review on: *Abelmoschus esculentus*. **Revista Pharmacia**, vol.1, n. 3, p. 84-89, junho 2012.

JOLIN, C. A.; HADDAD, C. F. B.; VERDADE, L. M.; OLIVEIRA, M. C. B.; BOLZANI, V. S.; BERLINK, R. G. S. Diagnóstico da pesquisa em biodiversidade no Brasil. **Revista USP**, São Paulo, n. 89, maio 2011. Disponível em <http://rusp.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010399892011000200009&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 jun. 2019.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.30, p.241-248, 2009.

LEE, C. S.; CHONG, J. R. M. F.; BINNER, E. Optimisation of extraction and sludge dewatering efficiencies of bio-flocculants extracted from *Abelmoschus esculentus* (okra). **Journal of Environmental Management**, Elsevier, n. 157, p. 320–325, 2015.

LIMA, G. J. A. Uso do polímero natural do quiabo como auxiliar de floculação e filtração em tratamento de água e esgoto. Dissertação (Mestre em Engenharia Ambiental). Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro/RJ, 2007.

LIMA, D. F., PEREIRA, D. L., FRANCISCON F. F., REIS C., LIMA V. S., CAVALCANTI P. P. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde. **Revista Rene**. v. 15, n. 3, p. 383-390, 2014.

LISBOA, V. N. F. Compostos fenólicos e atividade antioxidante do quiabo (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) em pó obtido em secador de leito fixo. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande/PB, 2017.

MACHADO, R. D. Desenvolvimento tecnológico e caracterização de extratos vegetais obtidos a partir das raízes de *Piper umbellatum* L. (Piperaceae). 2014. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, 2014.

MANSO, C. I. M. P. Consumo de laxantes particularmente de Sene numa Farmácia do Nordeste Transmontano. Dissertação (Mestrado em Farmácia e Química de Produtos Naturais). Instituto Politécnico de Bragança e Universidade de Salamanca. Bragança/PA, 2013.

MATOS, F. J. A. Introdução a fitoquímica experimental. 2.ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009.

MATSUSHITA, M. S.; CORRÊA JÚNIOR, C.; SANTOS, A. J.; HOSOKAWA, R. T. Produção e comercialização do guaco (*Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker) na região Sul do Estado do Paraná. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v.17, n.3, p.351-359, 2015.

MEREGALLI, M. M. Estudo comparativo de diferentes métodos de extração de compostos bioativos da casca do araçá-vermelho (*Psidium cattleianum* Sabine). Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim/RS, 2017.

MOLIN, G. T. D.; CAVINATTO, A. W.; COLET, C. F. Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos à quimioterapia de um centro de oncologia de Ijuí/RS. **O Mundo da Saúde**, 39(3):287-298; São Paulo/SP, 2015.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarin Journal of Science and Technology**. 26, 211–219; 2004.

MONTENEGRO, S. B. Atividade antimicrobiana e antitriptica das proteínas das sementes do quiabo (*Abelmoschus esculentus* L. Moench). Monografia (Curso de Ciências Biológicas), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2018.

- MORAES, L. G.; ALONSO, A. M.; OLIVEIRA-FILHO, E. C. Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 77-99, 2011.
- MORAES, E. R.; REIS, A. C.; SILVA, N. E. P.; FERREIRA, M.; MENEZES, F. G. Nutrientes no solo e produção de quiabo conforme doses de silicato de cálcio e magnésio. **Revista de Agricultura Neotropical**, Cassilândia-MS, v. 5, n. 1, p. 60-65, jan./mar. 2018. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/327788273_nutrientes_no_solo_e_producao_de_quiabo_conforme_doses_de_silicato_de_calcio_e_magnésio>. Acesso em 09 jun. 2019.
- NAKANO, V.; SILVA, A. D. N.; MERINO, V. R.; WEXLER, H. M.; AVILA-CAMPOS, M. J. Resistência antimicrobiana e prevalência de genes de resistência em cepas intestinais de Bacteroidales. **Clinics**, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 543-547, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180759322011000400004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 16 jun. 2019.
- NASCIMENTO, E. S. Obtenção de hidrolisado proteico de sementes de quiabo *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e sua capacidade antioxidante. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa/PB, 2015.
- NEIVA, V. A.; RIBEIRO, M. N. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; CARTAGENES, M. S. S.; COUTINHO-MORAES, D. F.; AMARAL, F. M. M. Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and *in vitro* evaluation of anti-*Giardia* activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, p. 215 - 224, 2014.
- NEVES, A. M.; COSTA, P. S.; COUTINHO, M. G. S.; SOUZA, E. B.; SANTOS, H. S.; SILVA, M. G. V.; FONTENELLE, R. O. S. Caracterização química e o potencial antimicrobiano de espécies do gênero *Senna* Mill. (Fabaceae). **Revista Virtual Química**, v. 9, n. 6, 2017.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. **Journal of Natural Products**, v. 70, p. 461-477, 2016.
- NOGUEIRA, L. G. *Senna macranthera*: constituição química e atividades biológicas. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Universidade Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora/MG, 2009.
- NOVAIS, J. S. N. Caracterização da matéria prima vegetal e atividade biológica das folhas de *Senna alata* (L.) Roxb. Em acessos na caatinga (BA) e restinga (RJ), Brasil. Dissertação (Mestrado em Ciências), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé/RJ, 2017.
- NUNES, M. G. S.; BERNARDINO, A. O.; MARTINS, R. D. Uso de plantas medicinais por pessoas com hipertensão. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, vol. 16, núm. 6, novembro-dezembro, Fortaleza/CE, Brasil; pp. 775-781, 2015.
- OLIVEIRA, L. A. R.; MACHADO, R. D.; RODRIGUES, A. J. L. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas/SP, v.16, n.1, p.32-40, 2014.

OLIVEIRA, R. S.; ROCHA J. S.; PINHEIRO, K. H.; MENDONÇA, M. P.; BARÃO C. E. Aplicação do processo ultrassom na extração de catequinas dos resíduos de chá verde. **Brazilian Journal of Food Research**, Campo Mourão, v. 7, n. 3, p. 29-40, set./dez. 2016.

OLIVEIRA, A. I.; MAHMOUD, T. S.; NASCIMENTO, G. N.; SILVA, J.; PIMENTA, R. S.; MORAIS, P. B. Composição Química e Potencial Antimicrobiano de Extratos de Folha de Palmeira de Babaçu (*Attalea speciosa*), Buriti (*Mauritia flexuosa*) e Macaúba (*Acrocomia aculeata*). **The Scientific World Journal**, Palmas, v. 68, n. 1, p 515-532, julho 2016. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2016/9734181/> >, acesso em 13 mai. 2019.

OMS. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002.

PALOMINO, J. C.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTALES, F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. V. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PATHANIA, A. S.; GURU, S. K.; VERMA, M.; SHARMA, C.; ABDULLAH, S. T.; MALIK, F.; CHANDRA, S.; KATOCH, M.; BHUSHAN, S. Disruption of the PI3K/AKT/mTOR signaling cascade and induction of apoptosis in HL-60 cells by an essential oil from *Monarda citriodora*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 62, p. 246-254, 2013.

PAZ, R. C.; FORTES, R. C.; TOSCANO, B. A. F. Aging and cancer: subjective methods of assessment of nutritional status in elderly cancer. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, p. 143 - 156, 2011.

PRISTA, L. N., ALVES, A.C., MORGADO, R. M. R. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. 3a ed, v. II. Lisboa. Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

REYNERTSON, K. A.; BASILE, M. J.; KENNELLY, E. J. Antioxidant potential of seven myrtaceous fruits. **Ethnobotany Research & Applications**, v. 3, p. 25-35 , 2005.

ROCHA, S. A. Antioxidantes em vegetais pós-colheita de origem orgânica. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Universidade Estadual Paulista, Botucatu/SP, 2010.

ROCHA, N. F. Atividade antioxidante e antitumoral em extratos de *Jatropha curcas* L. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Orgãos e Sistemas). Universidade Federal da Bahia, Salvador/BA, 2013.

RODRIGUES, I. M. C.; FILHO, A. P. S.; FERREIRA, F. A. Estudo fitoquímico de *Senna alata* por as metodologias. **Planta daninha**, Viçosa, v. 27, n. 3, p. 507-513, 2009. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-83582009000300011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 jun. 2019.

RODRIGUES, K. A. F.; PEREIRA, R. R.; DIAS, G. O. C.; AMARAL, F. M. M.; MORAES, D. F. C. Estudo farmacognóstico das folhas de *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, p. 412-414, 2010.

RODRIGUES, T. S.; GUIMARÃES, S. F.; RODRIGUES-DAS-DORES, R. G.; GABRIEL, J. V. Métodos de secagem e rendimento dos extratos de folhas de *Plectranthus barbatus* (boldo-da-terra) e *P. ornatus* (boldo-miúdo). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, p.587-590, 2011.

SABITHA, V.; RAMACHANDRAN, S.; NAVEEN, K. R.; PANNEERSELVAM, K. Investigation of in vivo antioxidante property of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. fruit seed and peel powders in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, PMC, v. 3, n. 4, p. 188–193, 2012.

SANTANA, I. G. Determinação do perfil cromatográfico de extratos secos vegetais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.4, n.2S, p.54-7, 2007.

SANTOS, I. F. D. Determinação e avaliação quimiométrica da composição mineral do *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench comercializados na cidade de Salvador. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Salvador/BA, 2013.

SEVERO, A. A. L.; SOUZA, T. P.; ROLIM, L. A.; SOBRINHO, J. L. S.; MEDEIROS, F. P. M.; NETO, P. J. R. Otimização das condições de extração de senosídeos por soluções hidroetanólicas das folhas de *Senna alexandrina* Mill empregando planejamento fatorial. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2013;34(4):603-609.

SILVA, M. D. P.; MARINI, F. S.; MELO, R. S. Levantamento de plantas medicinais cultivadas no município de Solânea, agreste paraibano: reconhecimento e valorização do saber tradicional. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Campinas, v. 17, n. 4, supl. 2, p. 881-890, 2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722015000600881&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 mai. 2019.

SHARMA, M.; AGRAWAL, S. K.; SHARMA, P. R.; CHADHA, B. S.; KHOSLA, M. K.; SAXENA, A. K. Cytotoxic and apoptotic activity of essential oil from *Ocimum viride* towards COLO 205 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 336-344, 2010.

SOUSA, A. P. B.; LIMA, F. G. S.; LIMA, A. Propriedades nutricionais do maxixe e do quiabo. **Revista Saúde em foco**, v. 2, n. 1, art. 8, p. 113-129; jan/jul, 2015.

TORRE, T. L.; BRAY, F.; SIEGEL, R. L.; FERLAY, J.; LORTET-TIEULENT, J.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics, 2012. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, p. 87-108, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Cancer Observatory. Estimated number of incident cases, both sexes, worldwide (top 10 cancer sites) in 2012. Disponível em: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default. Acesso em: 18 mar. 2019.

ZWNI, A. L. B.; PARISOTTO, A. V.; MATTOS, G.; HELENA, E. T. S. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 22(8):2703-2712, 2017.