



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, MODALIDADE LICENCIATURA.**

Nagilla Daniela de Jesus Costa

**POTENCIALIDADE E TOXICIDADE DE PLANTAS MEDICINAIS COM ÊNFASE
EM *Calotropis procera* (Ait.)R. Br (Apocynacea)**

**Picos – Piauí
Março de 2014**

Eu, **Nagylla Daniela de Jesus Costa**, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo discriminada, de minha autoria, em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Picos-PI, 04 de julho de 2014.

Nagylla Daniela de Jesus Costa

Assinatura

FICHA CATALOGRÁFICA

**Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo**

C837p Costa, Nagylla Daniela de Jesus.
Potencialidade e toxicidade de plantas medicinais com
ênfase em *calotropis procera* (Ait.) Br (Apocynaceae) /
Nagylla Daniela de Jesus Costa. – 2013.
CD-ROM : il; 4 ¼ pol. (57 p.)

Monografia(Licenciatura em Ciências Biológicas) –
Universidade Federal do Piauí. Picos-PI, 2013.
Orientador(A): Prof.Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

1.Calotropis Procera. 2.Plantas Medicinais. 3.
Publicações e Patentes. I. Título.

CDD 581.634

Nagilla Daniela de Jesus Costa

**POTENCIALIDADE E TOXICIDADE DE PLANTAS MEDICINAIS COM ÊNFASE
EM *Calotropis procera* (Ait.)R. Br (Apocynaceae)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador (a): Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**Picos – Piauí
Março de 2014**

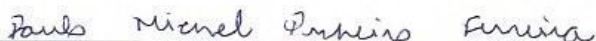
Nagilla Daniela de Jesus Costa

**POTENCIALIDADE E TOXICIDADE DE PLANTAS MEDICINAIS COM ÊNFASE
EM *Calotropis procera* (Ait.)R. Br (Apocynacea)**

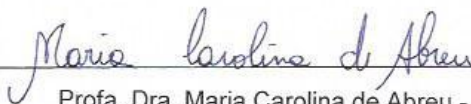
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovado em 12 / 03 / 2014

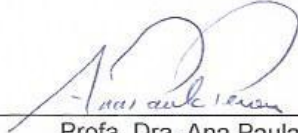
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira - Orientador
Universidade Federal do Piauí



Profa. Dra. Maria Carolina de Abreu - Examinador
Universidade Federal do Piauí



Profa. Dra. Ana Paula Peron - Examinador
Universidade Federal do Piauí

Dedico primeiramente a **Deus** que me iluminou sempre,
que nunca me fez perder a fé diante das dificuldades,
que não me deixou desistir dos meus objetivos, e ao meu
Orientador Prof. **Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira**
que teve muita paciência e que contribuiu bastante na
conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que iluminou meus pensamentos nas horas mais difíceis, e me deu saúde, disposição e coragem para viver plenamente todas as fases da minha vida, sempre me protegendo e guiando pelos melhores caminhos, agradeço a ele por ter cumprido a promessa de que todas as coisas concorrem para o bem daqueles que o amam. Por ter me dado forças quando pensei em desistir, por ter me ensinado que quando penso que estou fraco, forte eu estou, mais reconheço que sem ele eu nada sou por todas as bênçãos e vitórias imagináveis que o Senhor tem me proporcionado com tanta intensidade. E pelo seu infinito poder que nos faz estremecer em tua presença e por ter me conduzido até aqui, muito Obrigada Senhor!

Aos meus pais Cleonice e Josimar, e as minhas irmãs Joana e Jorrayna, pelo apoio, encorajamento, amor, pelos ensinamentos que formaram os alicerces de minha história e por não medirem esforços na realização dos meus sonhos. Enfim vocês são à base da minha vida.

Ao meu Orientador Professor Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira, por ter aceitado me orientar, por todos os ensinamentos, pela sua disposição, dedicação, sua contribuição foi fundamental para que eu pudesse concluir mais uma etapa da minha vida acadêmica. Obrigada, por acreditar que seria possível! Obrigada pelas horas dedicadas a esse trabalho.

A Professora Dr. Maria Carolina de Abreu, por ter me ajudado durante a realização desse trabalho sempre que precisei.

Ao Jurandy Silva por ter me ajudado na realização da Bioprospecção, sempre que necessitei.

As minhas amigas companheiras de sala, de República com quem eu pude aprender bastante. Em especial ao meu grupo de sala: Ana Rafaela, Layana Nascimento, Gardênia Ferreira, Ranyce Valentim e Samara Carvalho que sempre esteve ao meu lado durante essa etapa sempre com palavras de incentivo que dizia sempre: Vai dar tudo certo, vai valer a pena, por que Deus é Maior. A eles que estiveram mais perto de mim durante estes anos e com quem pude contar em vários momentos importantes.

Meu muito Obrigado!

“Sem sonhos a vida não tem brilho.
Sem metas, os sonhos não tem alicerces.
Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais.
Sonhe, trace metas, estabeleça prioridades
e corra riscos para executar seus sonhos.
Não tenha medo dos tropeços da jornada...
...Quando temos um grande sonho,
nenhum obstáculo é grande demais para ser superado...
...Uma existência sem sonhos é uma existência sem sentido”.

Augusto Cury

RESUMO

O uso de plantas na medicina popular é amplamente expandido no Brasil, teve base na tradição familiar durante muito tempo como a única alternativa para o tratamento de várias doenças é consumida com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas. É sabido que o gênero *Calotropis procera* é usada como fitoterápicos contra muitas enfermidades na medicina tradicional, como analgésicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos, larvicidas, citotóxicos no tratamento das úlceras gástricas, e doenças hepáticas. A análise prospectiva é um importante instrumento na identificação das oportunidades e das necessidades mais relevantes em Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) bem como das influências planejadas em sistemas de inovação. Levando em consideração que o Brasil possui uma grande abundância da planta, Desta forma, objetivou-se realizar um rastreamento das pesquisas já desenvolvidas e com resultados patenteados, avaliando-se a utilização *de C.procera como uso medicinal*. Para isso, a prospecção foi realizada no Banco Europeu de Patentes, no banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, no Banco Americano de Marcas, USPTO e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil e nas bases de periódicos *Web of Science, Sciece Direct, e Scielo*. A pesquisa envolvendo o gênero para fins medicinais, terapêuticos e farmacêuticos somam 22 patentes, sendo A61K a classificação de patente mais recorrente. O Brasil detém ainda um menor número de artigos científicos e patentes envolvendo *Calotropis procera*, esse número ainda é pouco expressivo quando se trata da espécie estudada, enquanto que outros países se sobressaem na proteção desta pesquisa.

Palavras-chave: *Calotropis procera*, Plantas Medicinais, Publicações, Patentes.

ABSTRACT

The use of plants in folk medicine is widely expanded in Brazil , was based on family long tradition as the only alternative for the treatment of various diseases is consumed with little or no evidence of its pharmacological properties (Slater et al. 1998) . It is known that the genus *Calotropis procera* is used as herbal remedies against many diseases in traditional medicine as analgesics, anti -inflammatories, antimicrobials, larvicides , cytotoxics in the treatment of gastric ulcers , in liver diseases and as an antidote to poisoning by snakes . The prospective analysis is an important tool in identifying opportunities and more relevant needs in Research and Development (R & D) as well as the influences planned in innovation systems . Considering that Brazil has an abundance of plant Thus, we aimed to perform a trace of research has developed and patented results , evaluating the use of *C.procera* as medical use . For that , exploration was carried out at the European Patent Bank , Bank of the World Intellectual Property Organization , the American Bank of Marks, Patents and USPTO and in the database of the National Institute of Industrial Property of Brazil and the bases of Web journals of Science , Science Direct, and SciELO . Research involving gender for medicinal , therapeutic and pharmaceutical purposes totaling 22 patents , with the classification A61K more patent applicant . Brazil has the lowest number of scientific articles and patents involving *Calotropis procera* , this number is still very expressive when it comes to the species studied , whereas others excel in protecting this research.

Keywords : *Calotropis procera* , Medicinal Plants , Publications , Patents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estruturas do apiol e do safrol.....	23
Tabela1–Lista de algumas plantas tóxicas encontradas na natureza.....	25
Figura 2 - <i>Calotropis procera</i> (AITON) A – Hábito; B – Inflorescência; C - Detalhe das flores abertas; D–Fruto; E–Fruto aberto evidenciando as sementes.....	31
Figura 3 – Estrutura de alguns compostos resultantes do metabolismo secundário presentes na planta <i>Calotropis procera</i>	32
Tabela 2 – Atividades terapêuticas usadas hoje na fitoterapia envolvendo a espécie <i>Calotropis procera</i> (Apocynaceae).....	32
Tabela 3 - Atividade citotóxica de extratos obtidos a partir do caule da planta <i>Calotropis procera</i> em linhagens de células tumorais após 72 h de exposição avaliado pelo método do MTT.....	33
Tabela 4 - Inibição da divisão celular por extratos do caule de <i>Calotropis procera</i> em embriões de ouriço-do-mar <i>Lytechinus variegatus</i> na primeira e na terceira clivagem e no estágio embrionário de blástula.....	34
Figura 4 – Número de pedidos de patentes depositados envolvendo <i>Calotropis procera</i> depositadas por base de dados. USPTO (<i>United States Patent and Trademark Office</i>); INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial);WIPO(World intellectual property organization);EPO (European Patent Office).....	37
Figura 5 – Distribuição de patentes depositadas na base de dados por país. Sendo EP (Patentes Europeias), WO (Patentes Internacionais), US (Estados Unidos), CA (Canadá) IN (Índia) e CH (China).....	38
Figura 6 – Evolução anual de depósitos de pedidos de patentes nas bases.....	39
Figura 7 – Distribuição por CIP dos depósitos de pedidos de patentes encontrados nas base europeias.....	40
Figura 8 – Número de artigos publicados nas bases de dados <i>ScienceDirect</i> , <i>SCIELO</i> e <i>Web CAPES</i> , pesquisadas usando a palavra chave <i>Calotropis procera</i>	45

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo Geral.....	15
2.2	Objetivo Específico.....	15
3	MATERIAS E MÉTODOS	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1	Considerações Gerais: Divulgação do Conhecimento Tradicional sobre Plantas Medicinais.....	19
4.2	Fitoterapia e Normatização.....	20
4.3	Toxicidade.....	22
4.4	<i>Calotropis procera</i>	28
4.5	Prospecção Biotecnológico.....	37
4.5.1	Patentes depositadas nas bases europeias por países.....	38
5	CONCLUSÃO	46
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A cultura humana tem sido profundamente influenciada pela biodiversidade e espécies de plantas, particularmente aquelas com uso medicinal (WHO, 2011). Os produtos naturais têm sido instrumentos valiosos para a compreensão da biossíntese e como base para o desenvolvimento de novos fármacos. Entre 1981 e 2010, das 1.073 novas entidades químicas (*New Chemical Entities* - NCEs) aprovadas como medicamento pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, apenas 36% foram classificadas como verdadeiramente sintéticas, sendo que 64% são moléculas naturais, derivadas ou sintetizadas com base em compostos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2012).

O Brasil conta com 22 a 24% de toda biodiversidade vegetal do mundo, o que faz da flora nativa nacional uma das mais ricas fontes de substâncias com potencial farmacológico (AZEVEDO, 2003). Com relação às plantas superiores, estima-se que o Brasil possua um terço das espécies do mundo, contando ainda com um alto grau de endemismo (ELISABETSKY e COSTA-CAMPOS, 1996). A grande diversidade reflete o número de biomas descritos para o país (floresta amazônica, mata atlântica, cerrado, caatinga e pantanal) (LEWINSOHN e PRADO, 2002). Várias pesquisas, inclusive de grupos de pesquisadores nordestinos, têm realçado o potencial farmacológico de plantas usadas na medicina alternativa (BRITO; BRITO, 1993; MORAES et al., 1997; CASTRO et al., 1999; COSTA-LOTUFO et al., 2003; FRANCO e BARROS, 2006; FERREIRA et al., 2007).

O aumento da utilização de fitoterápicos pode ser associado ao fato de que as pessoas têm questionado os perigos do uso abusivo e irracional de produtos farmacêuticos que não sejam de origem natural, procurando substituí-los por práticas alternativas, como o uso de plantas medicinais. A comprovação da ação terapêutica também favorece essa dinâmica. Além disso, registra-se a insatisfação da população perante o sistema de saúde e também a necessidade de poder controlar o próprio corpo, assumindo essas práticas alternativas de promoção, prevenção e recuperação da saúde (LEITE, 2000).

Os levantamentos do uso de plantas no tratamento de doenças com a finalidade de conhecer as suas propriedades curativas e toxicológicas, são de grande importância, pois esses dados se tornam valiosos, uma vez que a desagregação dos sistemas de vida tradicionais que acompanham a devastação do

ambiente e a inclusão de novos elementos culturais ameaça a perda de acervo dos conhecimentos empíricos e do patrimônio genético (AMOROSO, 2002).

Nas últimas décadas, a planta *Calotropis procera* (Ait.)R. Br, tem recebido dedicação especial, com muitas publicações sobre as atividades biológicas de moléculas e extratos aquosos e orgânicos obtidos a partir de seus tecidos diversos (SETTY et al., 2007). Conhecida como “flor de seda”, *Calotropis procera*, é nativa da África, Madagascar, Península Arábica e Sudoeste da Ásia. Atualmente, encontra-se naturalizada na Austrália, muitas ilhas do Pacífico, México, América do Sul e Central e nas Ilhas do Caribe (RAHMAN; WILCOCK, 1991). Ela pertence à Família Apocynaceae, a qual possui 250 gêneros e 2000 espécies. É uma planta exótica muito encontrada no semiárido nordestino, destacando-se na paisagem por permanecer verde nos períodos de seca intensa e que não necessita de grandes cuidados durante o processo de cultura (KISSMANN; GROTH, 1992).

Devido ao sucesso desempenhado por produtos naturais na descoberta de novos medicamentos, verificou-se a necessidade de fazer um estudo aprofundado sobre o potencial tóxico-farmacológico e biotecnológico da planta *Calotropis procera*.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Revisar as propriedades da planta *Calotropis procera* e realizar uma prospecção sobre seu potencial biotecnológico.

2.2 Objetivos Específicos:

- Descrever as propriedades toxicológicas e farmacológicas das plantas medicinais com ênfase em *Calotropis procera*.
- Avaliar o perfil quantitativo das publicações e patentes sobre o gênero *Calotropis* e da espécie *Calotropis procera* a fim de determinar o seu potencial tecnológico para a produção de medicamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para uma revisão completa e confiável, apenas recursos primários foram usados. Assim, os bancos de dados pesquisados foram *SciELO (Scientific Electronic Library Online)*, *ScienceDirect* e *Web CAPES* utilizando as seguintes palavras-chave: *Calotropis procera*, propriedades farmacológicas, consumo, toxicidade, uso popular, metabólitos secundários, genotoxicidade e plantas medicinais. Foram selecionados documentos e artigos compreendendo os aspectos envolvidos direto ou indiretamente nas propriedades de *C. procera*, a exposição humana e animal e consequências da intoxicação, incluindo artigos originais e de revisão, escritos em Português, Inglês ou Espanhol. Com base nos pedidos de patentes depositados no *European Patent Office (EPO)*, na *World Intellectual Property Organization (WIPO)*, no *United States Patent and Trademark Office (USPTO)* e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil tendo como palavra chave *Calotropis*, avaliou-se o perfil quantitativo das publicações e patentes sobre o gênero *Calotropis* e da espécie *Calotropis procera* a fim de determinar o seu potencial tecnológico para a produção de medicamentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Considerações Gerais: Divulgação do Conhecimento Tradicional sobre Plantas Medicinais

Os homens antigos usavam de suas próprias experiências empíricas de acertos ou erros no uso de plantas como remédios e, também da observação do consumo de vegetais pelos animais, percebendo que alguns eram terapêuticos e outros venenosos, além de considerarem a intervenção divina para a cura de doenças. A partir desses fatores podemos dizer que mitos, lendas e tradições apontam para o amplo emprego de plantas medicinais por todas as camadas sociais (OLIVEIRA et al., 2006). Atualmente, acredita-se que cerca de 80% da população mundial depende da medicina tradicional para suas necessidades básicas de saúde e quase 85% da medicina tradicional envolve o uso de plantas medicinais, seus extratos vegetais e seus princípios ativos (OMS, 2002; BURIOL et al., 2009).

Atualmente, muitos fatores têm contribuído para o aumento da utilização das plantas como recurso medicinal, entre eles, o alto custo dos medicamentos industrializados, o difícil acesso da população à assistência médica, bem como a tendência ao uso de produtos de origem natural (SIMÕES et al., 1998).

Os estudos com plantas medicinais, a partir de seu emprego pelas comunidades, podem fornecer informações úteis para a elaboração de estudos farmacológicos, fitoquímicos e agrônômicos sobre estas plantas, com grande economia de tempo e dinheiro. Desta forma, podemos planejar a pesquisa a partir de conhecimento empírico já vivente, muitas vezes consagrado pelo uso contínuo, que deverá ser testado em bases científicas (BRASILEIRO et al., 2008).

A população brasileira, de um modo geral, guarda um saber significativo a respeito de métodos alternativos de cura das doenças mais comuns. As comunidades tradicionais carregam uma bagagem maior sobre o assunto (Amoroso, 1996). Esses conhecimentos apresentam, como características básicas de estudo, o contato direto com as populações tradicionais, procurando uma aproximação e existência que permitam conquistar a confiança das mesmas, recuperando, assim todo conhecimento possível sobre a descrição de afinidade entre o ser humano e as plantas (COTTON, 1996). O conhecimento repassado representa muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos. Ainda hoje nas regiões mais

pobres do país e até mesmo nas grandes cidades brasileiras, as plantas são comercializadas em feiras livres, mercados populares ou encontradas em quintais residenciais. Desta forma, acredita-se que o potencial medicinal não deva ser apenas considerado como uma tradição passada de pais para filhos, mas sim, uma área da ciência, estudada e melhorada cada vez mais para ser aplicada de forma segura e eficaz (MACIEL et al., 2002).

4.2 Fitoterapia e Normatização

Apesar do interesse na modelagem molecular, na química combinatória e outras práticas de síntese química pelas instituições e indústrias farmacêuticas, os produtos naturais e, particularmente, as plantas medicinais, continuam como uma respeitável fonte de novos agentes terapêuticos contra doenças infecciosas (fúngicas ou bacterianas), neurodegenerativas, cardiovasculares, autoimunes e transmitidas por vetores, câncer, dislipidemias e imunomodulação (NEWMAN et al., 2003; BUTLER, 2004; BALUNAS e KINGHORN, 2005; FERREIRA et al., 2008, 2009, 2010, 2011; WHO, 2011). Em 2001 e 2002, aproximadamente 25 % dos fármacos mais vendidos no mundo foram produtos naturais ou derivadas destes (BUTLER, 2004).

Existem diferenças entre plantas medicinais, fitoterápico e fitofármaco. Segundo a Organização Mundial da Saúde, planta medicinal é todo vegetal que contém, em um ou vários de seus órgãos, substâncias que podem ser empregadas para fins terapêuticos ou precursores de substâncias utilizadas para tais propósitos (OMS, 2002). O fitoterápico, por sua vez, é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais e é caracterizado pelo conhecimento de sua eficácia e dos riscos do seu uso assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3 (BRASIL, 2004a). Por outro lado, fitofármaco, é a substância ativa, isolada de matérias-primas vegetais ou mesmo a mistura de substâncias ativas de origem vegetal (GENEVA, 1998).

O reconhecimento da importância de plantas para o desenvolvimento de fármacos modernos e terapêuticamente mais eficazes foi finalmente e nacionalmente oficializado pelo lançamento da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada por meio do Decreto Nº 5.813 em 22 de junho de 2006, a qual estabelece

diretrizes para o desenvolvimento de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, ao fortalecimento das cadeias e dos arranjos produtivos e ao uso sustentável da Biodiversidade Brasileira (BRASIL, 2006). Associada à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), esse decreto visa ampliar as opções terapêuticas oferecidas aos usuários do SUS, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e outros serviços relacionados, com confiança, eficácia e qualidade.

Em 2009, o Ministério da Saúde publicou uma lista de 71 plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao Sistema Único de Saúde (Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS - RENISUS). A finalidade da lista é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso pela população (BRASIL, 2009).

Poucos países no mundo possuem regras claras para a produção e uso de produtos de origem vegetal como o Brasil, China, Dinamarca, Gana, Japão, Alemanha, Noruega, Coréia do Sul, Arábia Saudita e Estados Unidos (WHO, 2011). No Brasil, a Resolução RDC n.48 e a Resolução - RE n. 90, publicadas em 16 de março de 2004, tratam do registro dos medicamentos fitoterápicos e apresentam um guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, respectivamente (BRASIL, 2004a; BRASIL, 2004b). Assim, animais tratados com fitoterápicos deve ser avaliados quanto ao seu perfil bioquímico, hematológico, anatomopatológico e genotóxico de forma a se conhecer a toxicidade aguda e de doses repetidas levando em conta o tempo de aparecimento dos sintomas, a progressão e reversibilidade dos mesmos, as vias de administração e o sexo do animal.

A RDC n.10 de 9 de março de 2010 instituiu a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim consideradas as plantas medicinais ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta ou colheita, estabilização e secagem, íntegras, rasuradas, trituradas ou pulverizadas, independentes da finalidade de uso (infusão, decocção, gargarejo, banho de assento, inalação, maceração e compressa) (BRASIL, 2010).

Apesar do avanço das instituições brasileiras para a normatização da produção de fitomedicamentos, as pesquisas realizadas para avaliação do uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil são incipientes, assim como o controle da

comercialização pelos órgãos oficiais em feiras livres, mercados públicos ou lojas de produtos naturais (VEIGA JUNIOR et al., 2005). A atividade de colheitas de produto florestal não se constitui como ação primordial e sim como uma atividade complementar, principalmente, no conhecimento do ecossistema e da prática que a população faz das ervas medicinais (PASA; ÁVILA, 2010).

Apesar das normas brasileiras serem exigentes à primeira vista, as plantas medicinais da flora nativa do Brasil ainda são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas. Esse consumo com finalidade curativa é mais difundido em áreas rurais, onde o acesso ao atendimento laboratorial é de difícil acesso e financeiramente mais dispendioso (HOLETZ et al., 2002). Além disso, há dificuldade de identificar efeitos adversos causados por plantas medicinais, tanto pelo usuário como por profissionais de saúde, porque não se faz uma ligação direta de seu uso ao sintoma desenvolvido (CUPP, 1999; BAMES, 2003).

4.3 Toxicidade

O uso de plantas medicinais foi um dos primeiros recursos terapêuticos utilizados pela população, além de ser por muito tempo a única terapia disponível ao homem (DE MELO et al., 2009), sendo, portanto, essencial o uso responsável, coerente, seguro e não abusivo das mesmas, pois esses vegetais apresentam substâncias potencialmente perigosas. Nesse sentido, ainda há muito a se conhecer sobre o uso terapêutico dos produtos derivados de plantas, pois diversas espécies são usadas empiricamente, sem conhecimento científico quanto à eficácia e segurança, o que demonstra que em um país como o Brasil, com enorme biodiversidade, existe uma enorme lacuna entre a oferta de plantas e as poucas pesquisas utilizadas, mostrando que muitas plantas são potencialmente agressivas e, por esta razão, devem ser utilizadas com cuidado, respeitando seus riscos toxicológicos (USTULIN et al., 2009). De acordo com dados do Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX), no ano de 2010, foram registrados 1.132 casos de intoxicação humana por uso de plantas, sendo que desses, cinco foram a óbito (SINITOX, 2010).

Muitos vegetais apresentam substâncias que podem provocar reações adversas, seja por seus próprios componentes, seja pela presença de contaminantes ou adulterantes presentes nas preparações fitoterápicas, exigindo um rigoroso controle de qualidade desde o cultivo, coleta da planta e extração de seus constituintes até a

elaboração do medicamento final. Relatos da literatura destacam a susceptibilidade dos fitoterápicos à contaminação por fungos durante o processo de plantio e colheita e de contaminação secundária durante a preparação e o armazenamento inadequado destes produtos (SOUZA et al., 2006). Observa-se que a maioria dos efeitos colaterais registrados está relacionada com a identificação incorreta das plantas, necessidade de padronização, prática deficiente de processamento, contaminação, substituição e adulteração de plantas, preparação e/ou dosagem incorretas (CALIXTO, 2000).

A toxidez das plantas muitas vezes não está relacionada ao primeiro contato. Algumas plantas apresentam toxidez apenas em certas condições de administração ou em certas épocas do ano. No entanto, há outros vegetais cuja ação tóxica é de efeito acumulativo. Neste caso a ingestão de certa quantidade pode não causar nenhum dano, fazendo com que a pessoa julgue-a como inofensiva, até que um dia apareçam reações por tê-la ingerido em doses maiores e constantes (CHEEKE, 1998; TOKARNIA et al., 2000).

Na maioria das vezes, as plantas são empregadas para fins medicinais diferentes daqueles utilizados pelos silvícolas que detêm um grande conhecimento sobre sua utilização (JÚNIOR; PINTO, 2005), fato que favorece o aparecimento dos efeitos tóxicos, especialmente, devido a mecanismos químicos de proteção, além dos mecânicos (como espinhos, látex e pêlos) (CHEEKE, 1998; RALPHS et al., 2000).

As fundamentais classes de constituintes químicos de plantas com atividade farmacológica que podem ser detectadas com a aplicação de testes analíticos padrões são os ácidos graxos, terpenóides, esteróides, fenóis, alcalóides, cumarinas e flavonóides (MATOS, 1988), sendo os alcalóides, glicosídeos, lectinas e ácidos orgânicos as classes químicas mais importantes na toxicologia de vegetais (CHEEKE, 1998), havendo uma grande variação no conteúdo desses princípios tóxicos nas diferentes partes da planta. Jacoby et al. (2002), Santos et al. (2008) e Costa; Mayworm (2011) constataram que a folha é a parte da planta mais utilizada das plantas pela população como fonte de produtos terapêuticos. A utilização mais frequente das folhas está associada a uma coleta menos laboriosa e maior disponibilidade ao longo do ano (CASTELLUCCI et al., 2000). Outra razão seria o fato de que os mecanismos químicos e, portanto, os princípios ativos, concentram-se nas partes da planta que mais contribuem para o desenvolvimento como folhas novas, ramos de florescência e sementes (CHEEKE, 1998), achado que explica por que a grande maioria das intoxicações acontece por meio da ingestão das folhas. Muitas vezes, a planta na fase

de brotação e rápido crescimento apresenta concentração de princípios tóxicos muito maiores do quando madura, coincidindo também com o período de maior adaptabilidade e, conseqüentemente, maior sensibilidade à predação. A secagem da planta pode fazer com que esta tenha sua toxicidade diminuída. Desta forma, o processo de armazenamento da planta, como por exemplo, a secagem, pode tornar uma planta atóxica (CHEEKE, 1998; TOKARNIA et al., 2000).

Um dos casos de toxicidade com plantas mais conhecidos é o do confrei (*Symphytum officinale*). Esta planta é utilizada na medicina tradicional como cicatrizante devido à presença da alantoína. No entanto, possui alcaloides pirrolizidínicos, os quais apresentam reações comprovadas de hepatotoxicidade e carcinogenicidade. Após muitos casos de morte ocasionados por cirrose resultante de doença hepática desencadeadas por estes alcalóides, o uso do confrei foi condenado pela Organização Mundial de Saúde (VEIGA JUNIOR et al., 2005). Como exemplos de efeitos tóxicos de substâncias presentes em plantas podem ser mencionados também os efeitos hepatotóxicos do apiol, safrol, alcalóides, glicosídeos, lectinas e ácidos orgânicos (CHEEKE, 1998; VEIGA JUNIOR et al., 2005) (**Figura 1**). A ação tóxica renal pode ser causada por espécies vegetais que contém terpenos e saponinas e alguns tipos de dermatites são causados por espécies ricas em lactonas, sesquiterpênicas e produtos naturais do tipo furanocumarinas (CAPASSO, 2000) (**Tabela 1**). Elementos tóxicos ou antinutricionais, como o ácido oxálico, nitrato e ácido erúxico estão presentes em diversas plantas de consumo comercial (GUIL, 1997).

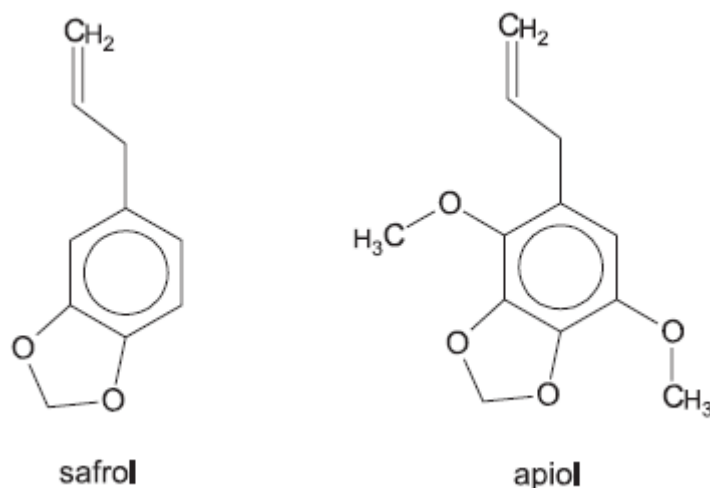


Figura 1 – Estruturas do apiol e do safrol.

Para um reconhecimento preciso da toxicidade de plantas deve-se ter familiaridade com as plantas da região e o conhecimento das variações sazonais na concentração de substâncias tóxicas. Logo, cada planta, assim como outras causas de doenças, produz quadros clínico-patológicos mais ou menos característicos e os achados podem comprovar a etiologia e auxiliar no diagnóstico diferencial. A cultura e o desconhecimento da população, além da quantidade ingerida pelo acidentado são fatores que dificultam o diagnóstico e o tratamento em casos de envenenamento por plantas (CHEEKE, 1998; TOKARNIA; DOBEREINER, 2002).

No contexto da terapia antineoplásica, por exemplo, a determinação do potencial toxicológico e genotóxico de plantas ou de substâncias oriundas destas merece grande atenção devido ao risco de efeitos adversos que estão quase sempre relacionados a uma estreita janela terapêutica, à múltipla resistência farmacológica e às similaridades morfológicas e fisiológicas entre células normais e transformadas, o que torna muito difícil evitar a toxicidade advinda do tratamento, principalmente, para pacientes no estágio avançado da doença, quando os efeitos adversos da quimioterapia podem superar os benefícios e aumento da sobrevida não é acompanhado pela melhora da qualidade de vida (KAMB, 2005; SOUZA et al., 2007). Adicionalmente, diferentes substâncias isoladas de vegetais considerados medicinais possuem atividade citotóxica ou genotóxica e mostram relação com a incidência de tumores (AMES, 1983).

Tabela 1 – Lista de algumas plantas tóxicas encontradas na natureza.

Nome popular	Nome Científico	Família	Quadro Clínico de Intoxicação	Referências
Copo de leite	<i>Zantedeschia aethiopica</i> (L.) Spreng.	Araceae	Cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia	Schenkel et al. (2000)
Comigo-ninguém-pode	<i>Dieffenbachia picta</i> (Schott)	Araceae	Dor, queimação, eritema e edema de lábios, língua, palato e faringe	Schenkel et al. (2000)
Coroa de cristo	<i>Euphorbia milii</i> (Des Moul)	Euphorbiaceae	Irritação de pele e mucosas com bolhas náuseas, vômitos	Schenkel et al. (2000)
Bico de papagaio	<i>Euphorbia pulcherrima</i> (Willd. ex Klotzsch)	Euphorbiaceae	Irritação de pele e mucosas, queimação, náuseas, vômitos	Oliveira et al. (2006)
Pião roxo	<i>Jatropha curcas</i> (Adans.) Pax	Euphorbiaceae	Ação irritativa do trato gastrointestinal, dor abdominal, náuseas, vômitos, cólicas intensas, diarreia às vezes sanguinolenta	Schenkel et al. (2000)

Mamona	<i>Ricinus communis</i> (Popova) Moshkin	Euphorbiaceae	Ação irritativa do trato gastrointestinal, dor abdominal, náuseas, vômitos, cólicas intensas, diarreia às vezes sanguinolenta	Schenkel et al. (2000)
---------------	--	---------------	---	------------------------

Tabela 1 – Lista de algumas plantas tóxicas encontradas na natureza (continuação).

Nome popular	Nome Científico	Família	Quadro Clínico de Intoxicação	Referências
Espirradeira	<i>Nerium oleander</i> (Degener & Greewell)	Apocynaceae	Dor/queimação, contato ocular (fotofobia), congestão conjuntiva, lacrimejamento	Lorenzi et al. (2001)
Flor de seda	<i>Calotropis procera</i> (Ait.)R. Br	Apocynaceae	Queimação, irritação do trato gastrointestinal, contato ocular (fotofobia), congestão conjuntiva, lacrimejamento	Oliveira et al. (2006)
Urtiga	<i>Fleurya aestuans</i> (L.) Gaudich.	Urticaceae	Efeito irritativo, com inflamação, vermelhidão cutânea, bolhas e coceira	Oliveira et al. (2006)

4.4 *Calotropis procera* (Ait.)R. Br

Na flora brasileira existe uma diversidade de plantas que se destacam por possuírem uma grande quantidade de látex, o qual possui geralmente como um líquido leitoso, mas dependendo da planta pode ter outras colorações (PICKARD, 2008). Esses látex têm como principal atividade proteger a planta contra herbívoros, microrganismos ou danos mecânicos (AGRAWAL et al., 2009). Essa substância é muito utilizada na medicina popular para cura de diversas enfermidades, porém seu uso deve ser feito de maneira correta, pois, possui muitas componentes químicos capazes de causar toxicidade (RAMOS et al., 2007).

Cerca de 12.500 espécies de 100 famílias de plantas ao sofrerem algum dano secretam látex, e por esta razão, são consideradas plantas laticíferas. Esses vegetais apresentam-se em diversas formas morfológicas como arbustos, grandes árvores ou ervas e se desenvolvem em diversos habitats (HAGEL et al., 2008). Entre as famílias de plantas produtoras de látex destacam-se a Euphorbiaceae (LYNN et al., 1987) e Apocynaceae embora outras famílias como Moraceae, Anarcadiaceae e Sapotaceae também sejam produtoras de látex .

O gênero *Calotropis* (Apocynaceae) contém cerca de seis espécies de arbustos distribuídos na África e Ásia tropical e subtropical . Duas das seis espécies que estão presentes e são mais conhecidas, *Calotropis gigantea* e *Calotropis procera*, são de grande importância econômica (PARI et al., 1998). Estas espécies são encontradas nas mais diversas regiões do planeta, onde a precipitação anual varia de 150 a 1000 mm/ano. No Brasil foi introduzida como planta ornamental (CORRÊIA, 1939), exibindo uma bonita inflorescência no verão. Após sua introdução, passou a se comportar como invasora de áreas de pastagens, sendo encontrado em vários estados da Região Nordeste e nos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo, Mato Grosso, Rio de Janeiro, Goiás e no Distrito Federal (VAZ et al., 1998).

A espécie *C. procera* é um arbusto ou pequena árvore de mais ou menos 2,5 m de altura, podendo até atingir 6 metros (**Figura 2**). Popularmente, é conhecida por ciumeira, saco de velho, algodão de seda, flor de seda, leiteira, paininha-de-seda e queimadeira. Suas flores são reunidas em inflorescências, apresentam frutos verdes em forma de bola e quando maduros eles se abrem liberando as sementes. Essa espécie apresenta alta capacidade de produção de matéria seca e elevado

valor nutritivo, podendo ser utilizada na forma de feno ou ensilagem pelos agricultores locais, sendo, portanto, uma fonte de alimento para o rebanho nos períodos de escassez (TANIRA, 1994). Quando seu caule e folhas são cortados se obtém um fluxo abundante de seiva branca (látex), devido ao rompimento dos tecidos. A abundância de látex nas partes verdes da planta reforça a ideia de que o látex seja produzido e acumulado como uma estratégia de defesa contra predadores como fungos e insetos (LARHSINI et al., 1997; RAMOS et al., 2007).

O látex é fonte de vários compostos biologicamente ativos. Em estudos fitoquímicos das folhas e do látex de *C. procera* foram encontrados vários compostos biologicamente ativos, incluindo glicosídeos, taninos, triterpenos e polifenóis e proteínas com atividade enzimática (**Figura 3**). Independente da sua utilização como mecanismo de defesa, os componentes do látex possuem efeitos biológicos importantes, uma vez que, a planta é conhecida por suas potencialidades farmacológicas (SOARES et al., 2005). Na medicina tradicional, diversas partes da planta e seu látex (em especial em suas partes aéreas) são indicados no tratamento de úlceras, tumores, doenças hepáticas, leproses, como antídoto de envenenamento por serpentes contra microrganismos (bactérias e fungos) e como analgésicos e anti-inflamatórios (TANIRA, 1994; ALENCAR et al., 2004) (**Tabela 2**).

O extrato hidroacoólico das flores (doses de 200 mg/kg and 400 mg/kg/dia) e o extrato aquoso do látex de *C. procera* (doses de 5, 50 e 100 mg/kg/dia) administrados durante sete dias via oral revelaram hepatoproteção contra danos induzidos por paracetamol e tetracloreto de carbono (CCl₄), observando-se a redução nos níveis de marcadores de injúria hepática, como AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e fosfatase alcalina, diminuição de mediadores próinflamatórios, como a prostaglandina E₂ (PGE₂) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), além da diminuição e/ou normalização dos níveis de colesterol total, HDL-colesterol (*high density lipoprotein*), bilirrubina total e direta, ácido tiobarbitúrico (ATBR), glutathione (GSH), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), estes últimos sendo parâmetros bioquímicos do estresse oxidativo. Além disso, percebeu-se a reversão e atenuação do processo inflamatório e necrótico no fígado causado pelo CCl₄ após o tratamento com o extrato hidroalcoólico das flores (PADHY; SRIVASTAVA; KUMAR, 2005; SETTY et al., 2007). Adicionalmente, ratos tratados via oral durante 45 dias (doses de 10, 100 e 400 mg/kg/dia) com o extrato seco do látex não causou alterações nos parâmetros

hepáticos (AST, ALP, fosfatase alcalina) e renais (creatinina, uréia, ácido úrico e proteínas totais) e manutenção da arquitetura tecidual hepática e nefrótica quando comparados aos animais controle embora um leve aumento dos níveis de glicose tem sido detectado na dose de 100 mg/kg/dia (SINGHAL; KUMAR, 2009).

O látex administrado via oral nas doses 100 e 400 mg/kg/dia durante 30 dias em camundongos com sintomatologia diabética induzida por aloxana (dose única de 150mg/kg) mostraram redução dos níveis de glicose, do consumo de água e do peso corporal de maneira comparável ao controle positivo glibenclâmida e aumento da atividade antioxidante por elevação das enzimas hepáticas SOD, catalase e GSH (ROY et al., 2005). O aloxana é um composto com citotoxicidade seletiva para células beta pancreáticas por meio da geração de substâncias reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species*, ROS). Esses radicais livres, então, reduzem a síntese e liberação de insulina, o que leva à polidipsia, perda de peso e hiperglicemia (SAKURAI et al., 2001).

Acredita-se que o efeito hepatoprotetor e antidiabético de *C. procera* esteja relacionado com seu potencial como antioxidante e antiinflamatório ARYA; KUMAR (2005) demonstraram o potente efeito antiinflamatório do látex em sua forma pura e do extrato metanólico (50 e 500 mg/kg) em ratos usando modelos de edema de pata induzido por carragenina, histamina e serotonina. Essa característica antioxidante do látex tem sido atribuída aos cardenolídeos, lignanas e flavonoides muito presentes na planta e que possuem propriedades de capturar ROS (MUEEN AHMED; RANA; DIXIT, 2003; ROY et al., 2005). De fato, as flores de *C. procera* contêm quercetina e outros flavonoides que também estão presentes no extrato etanólico.

A aplicação tópica de 20 µL de uma solução estéril de *C. procera* duas vezes ao dia durante sete dias em porcos Guinéa cepa *Swiss* mostrou capacidade de induzir cicatrização. Esses achados foram comprovados por redução do tamanho de feridas toracolombares induzidas excisão, aumento da quantidade de DNA, de proteínas e de colágeno por kg/tecido úmido e nítida infiltração inflamatória, fibrinogênese, angiogênese e regeneração epitelial pós-tratamento (RASIK et al., 1999). O conteúdo de DNA e proteínas indica os níveis de síntese proteica e o perfil mitogênico, provavelmente relacionados ao processo infiltratório e à replicação celular local necessária para a regeneração tecidual, o que sugere que o extrato contribui para a cicatrização (BUFFONI et al., 1993). Os níveis elevados de hidroxiprolina em torno de 50 % em tecidos regenerados sugerem melhora na

síntese de colágeno, um importante constituinte da matriz extracelular, uma vez que o colágeno confere força e integridade para o material extracelular e desempenha importantes papéis na homeostase e re-epitelização nas fases mais tardias dos eventos de cicatrização (KUMAR et al., 2004).

As espécies *C. gigantea* e *C. procera* são bastante parecidas com relação às ações químicas e fisiológicas. Suas flores, folhas, raízes e látex são muito utilizados como remédio para doenças de pele, antidiarreicos, anti-helmíntico irritações, aliviar a dor e do ponto de vista médico-legal podem ser usadas para abortos, suicídios, homicídios (TOMAR et al., 1970; RASIK et al., 1999; KUMAR et al., 2001). A espécie *C. gigantea* possui características purgativas e é usada no tratamento de hanseníase, úlceras, tumores, doenças do sono, do fígado e abdômen. Seu suco é usado como anti-helmíntico e laxativo (LHINHATRAKOOL; SUTTHIVAIYAKIT, 2006). Apresenta, ainda, atividade analgésica, sendo utilizada para dores, tipo dor de dente, dor de cabeça, ansiedade, epilepsia e desordens mentais (ARGAL; PATHAK, 2006).

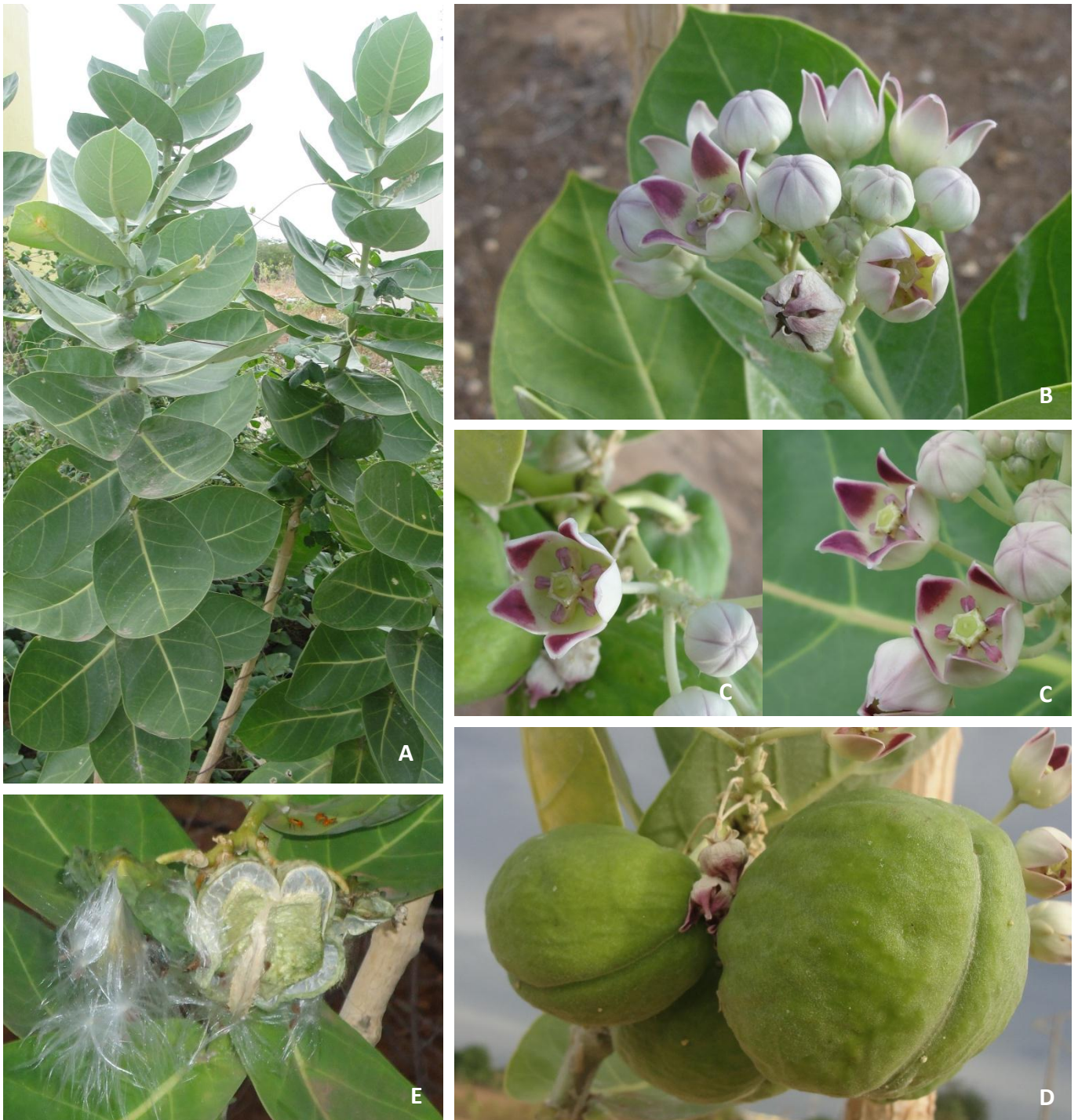


Figura 2 - *Calotropis procera* (Ait.)R. Br A – Hábito; B – Inflorescência; C - Detalhe das flores abertas; D – Fruto; E – Fruto aberto evidenciando as sementes.
Fonte: arquivo pessoal.

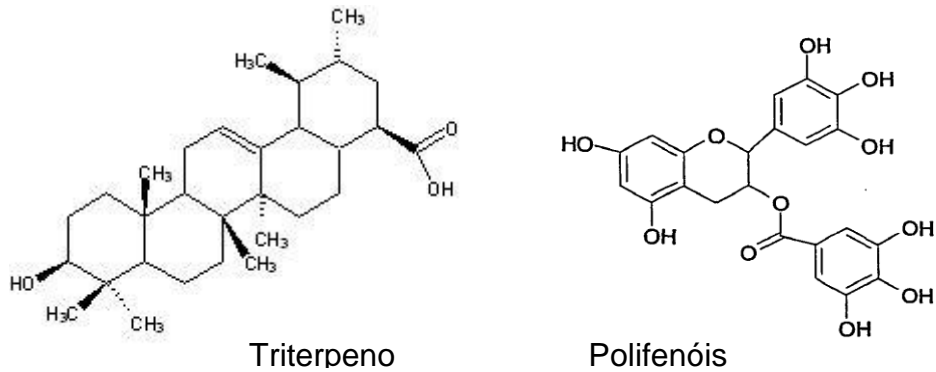


Figura 3 – Estrutura de alguns compostos resultantes do metabolismo secundário presentes na planta *Calotropis procera*.

Tabela 2 – Atividades terapêuticas usadas hoje na fitoterapia envolvendo a espécie *Calotropis procera* (Apocynaceae).

Indicações Terapêuticas	Referências
Antidiabética	ROY et al. (2005)
Antimitótica	MAGALHÃES et al. (2010)
Anti-inflamatória	KUMAR; BASU (1994); ALENCAR et al. (2004); ARYA; KUMAR (2005)
Antioxidante	ROY et al. (2005); MUEEN AHMED et al. (2003)
Anti-helmíntico e bactericida	IQBAL et al. (2005); RAMOS et al. (2006)
Antiúlcera e analgésica	TANIRA (1994)
Cicatrizante	RASIK et al. (1999)
Citotóxica e antitumoral	PESSOA et al. (2000); VAN QUAQUEBEKE et al. (2005); CHOEDON et al. (2006); OLIVEIRA et al. (2007); MAGALHÃES et al. (2010)
Febre, purgativa e relaxante muscular	MOSSA et al. (1991)
Hepatoprotetora	AHMED et al. (2003); SETTY et al. (2007); ROY et al. (2005); SINGHAL; KUMAR (2009)

Alguns estudos mostram que diferentes partes da flor da seda exibem citotoxicidade contra diferentes tipos histológicos de câncer (PESSOA et al., 2000;

VAN QUAQUEBEKE et al., 2005; CHOEDON et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2007; MAGALHÃES et al., 2010).

De acordo com o *American National Cancer Institute* (NCI), extratos que apresentam valores de CI_{50} menores que 30 $\mu\text{g/mL}$ são considerados promissores para estudos de purificação de moléculas (SUFFNESS; PEZZUTO, 1990). Pensando nisso, MAGALHÃES et al. (2010) realizaram a produção de cinco extratos do caule (hexano, diclorometano, acetato de etila, acetona e metanol). Destes 5 extratos, o acetato de etila e acetona revelaram maior potencial citotóxico contra células tumorais, com CI_{50} variando entre 0,8 e 4,4 $\mu\text{g/mL}$ para linhagens tumorais de colón (HCT-8) e melanoma murinho (B-16), respectivamente (**Tabela 3**). Por outro lado, o extrato metanólico se mostrou fracamente citotóxico, embora ele tem revelado boa citotoxicidade em células leucêmicas da linhagem CEM [CI_{50} de 2.8 (2.1-4.1) $\mu\text{g/mL}$].

Tabela 3 - Atividade citotóxica de extratos obtidos a partir do caule da planta *Calotropis procera* em linhagens de células tumorais após 72 h de exposição avaliado pelo método do MTT.

Extrato	Linhagem celular			
	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)*			
	HL-60	CEM	B-16/F10	HCT-8
Hexano	> 25	> 25	> 25	> 25
Diclorometano	> 25	> 25	> 25	> 25
Acetato de Etila	1,6 (1,4–1,9)	1,4 (1,1–3,8)	2,0 (1,0–3,9)	2,5 (2,3–2,6)
Acetona	2,1 (2,1–2,2)	1,4 (1,3–2,8)	4,4 (2,1–9,0)	0,8 (0,6–1,0)
Metanol	8,2 (5,4–12,4)	2,8 (2,1–4,1)	> 25	10,2 (7,2–14,2)

*Os dados são apresentados como valores de CI_{50} e intervalos de confiança de 95% para as linhagens humanas de leucemia (HL-60, CEM) e carcinoma do colón (HCT-8) e de melanoma murino (B-16/F10).

Fonte: adaptado de Magalhães et al. (2010).

Os extratos acetona, acetato de etila e metanol produzidos por Magalhães et al. (2010) confirmaram seu potencial citotóxico por meio do modelo de divisão celular com ovos de ouriço-do-mar. Neste modelo, gametas masculinos e femininos de *Lytechinus variegatus* são misturados em um béquer com água do mar para favorecer a fecundação. O ovo ou zigoto então é usado para avaliar o potencial

antimitótico de novas substâncias (MOREIRA et al., 2007). Assim, os Extratos inibiram a divisão de ovos de ouriço-do-mar durante as fases embrionárias iniciais desde a primeira clivagem de uma forma dependente da concentração, revelando valores de IC₅₀ inferiores a 5 ug/mL (**Tabela 4**). A inibição da primeira clivagem geralmente está relacionada à síntese de DNA e/ou de proteínas ou por alterações na organização e montagem dos microtúbulos, uma vez que a síntese de ácidos ribonucleicos é muito lenta ou ausente logo após a fertilização. Neste momento, o rápido aumento da taxa de síntese de proteínas é, em grande parte, devido ao recrutamento de RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) materno (BRANDHORST, 1985).

Tabela 4 - Inibição da divisão celular por extratos do caule de *Calotropis procera* em embriões de ouriço-do-mar *Lytechinus variegatus* na primeira e na terceira clivagem e no estágio embrionário de blástula.

Extrato	IC ₅₀ (µg/mL)*		
	Primeira Clivagem	Terceira Clivagem	Blástula
Acetato de Etila	3,2 (2,7–3,7)	2,0 (1,5–2,7)	1,1 (1,1–1,2)
Acetona	3,7 (2,5–5,5)	2,7 (1,2–3,6)	3,5 (1,5–8,0)
Metanol	4,1 (3,7–4,4)	3,7 (3,3–4,2)	4,7 (4,1–5,5)

*Os dados são apresentados como valores de CI₅₀ e intervalos de confiança de 95%.
Fonte: adaptado de Magalhães et al. (2010).

Pesquisas demonstraram o extrato metanólico de cascas das raízes de *C. procera* exibiram atividade antiproliferativa *in vitro* contra células de leucemia (CEM), de tumor de pulmão (SW1573) e em fibroblastos normais da pele (CCD922) (PESSOA et al., 2000). Esses estudos culminaram no isolamento de um esteróide natural com atividade cardiotônica a partir do qual desenvolveu-se um derivado semissintético, um novo cardenolídeo que exibe ação antiproliferativa *in vitro* comparável à do taxol, enquanto que o látex apresenta citotoxicidade comprovada por alterações morfológicas em células de leucemia, tais como a condensação da cromatina, fragmentação de DNA e a redução de volume da célula (Choedon et al. 2006; OLIVEIRA et al., 2007), achados que sugerem que o látex cause morte celular por ativação de vias apoptóticas, uma vez que esses glicosídeos esteroides cardiotônicos (bufalina e digoxina, por exemplo) levam à morte celular por apoptose (McCONKEY et al., 2000; KUROSAWA et al., 2001). Por outro lado, investigações

adicionais propõem a autofagia como um provável tipo de morte em células de glioblastoma humano da linhagem U373-MG causada por um cardenólídeo sintético (UNBS1450) (LEFRANC et al., 2008). A autofagia é um processo autodestrutivo singular em que partes desnecessárias ou antigas das células ou após dano, tais como as mitocôndrias e retículo endoplasmático, são degradadas pela atividade enzimática lisossômica (MAIURI et al., 2007).

Estudos da atividade dos compostos ativos identificados nos tecidos de *C. procera* também tem revelado potencial anticâncer *in vivo*. Um dos protocolos mais utilizados na pesquisa de novas substâncias antitumorais é o modelo experimental de tumor chamado Sarcoma 180 (SATO et al., 2005; MAGALHÃES et al., 2006, 2010; MILITÃO et al., 2012). Os extratos acetato de etila e acetona obtidos a partir do caule de *C. procera* e aplicados durante 7 dias consecutivos na dose de 250 mg/kg/dia em camundongos da linhagem Swiss machos inoculados com o tumor Sarcoma 180 foram capazes de reduzir o crescimento tumoral do Sarcoma 180 em camundongos Swiss machos em 64,3 e 53,1 %, respectivamente (MAGALHÃES et al., 2010). Em outro modelo experimental de neoplasia, o extrato aquoso do látex de *C. procera* administrado na dose de 400 mg/kg por 15 semanas (5 dia por semana) em camundongos *nude* transgênicos transplantados com carcinoma hepatocelular, reduziu significativamente a hepatocarcinogênese e os níveis de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e causou intensa fragmentação de DNA nas células tumorais (CHOEDON et al., 2006).

No caso da terapia anticâncer, vários exemplos limitam o uso de produtos derivados de plantas, pois eles podem causar efeitos indesejados, provocados principalmente pela baixa especificidade contra células tumorais (SRIVASTAVA et al., 2005; CHOEDON et al., 2006). Assim, estudos evidenciam que o látex de *C. procera* apresenta também potencial tóxico, principalmente de proteínas não enzimáticas, proteínas enzimáticas e cardenólídeos ou glicosídeos cardioativos (AKHTAR et al., 1992; MELO et al., 2001). O consumo de flores, folhas ou sementes de plantas que contêm glicosídeos cardioativos pode causar disfunção celular, interferindo na regulação da bomba sódio-potássio, resultando na diminuição da frequência cardíaca e aumento na intensidade na força de contração do miocárdio, além de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia e anorexia (VICKERY; VICKERY, 1981). Pesquisas comprovaram que as folhas após picadas e dessecadas, as folhas de *C. procera* perdem por volatilização

algumas dessas substâncias ativas, o que as torna menos tóxicas, proporcionando o consumo pelos animais (MELLO et al., 2001). Nehra et al. (1987), em um trabalho conduzido em condições áridas na Índia, observaram que o consumo das folhas *in natura* da *C. procera* por animais foi baixo quando fornecida de forma exclusiva. Mas, houve aumento no consumo quando foram picadas e dessecadas, o que proporcionou uma melhor aceitação e nenhuma ocorrência de danos aos animais, que é esperado para uma platan laticífera, pois a produção de látex é uma estratégia do sistema natural de defesa dessa planta contra predadores.

4.5.1 PROSPECÇÃO BIOTECNOLÓGICA

Estudos referentes à prospecção de tecnologias têm aumentado a fim de constatar as tendências de crescimento numa determinada área de conhecimento ou produto de interesse (LIMA, 2007; JUROSZEK, 2011; SIMÕES et al., 2012).

O exercício de prospecção consiste em tentar adiantar os avanços e colocar-se de modo a influenciar na orientação das trajetórias tecnológicas, ou seja, lançar-se à frente e garantir a competitividade e sobrevivência das instituições de pesquisa e extensão, dos usuários de seus resultados (ZACKIEWICZ; SALLES-FILHO, 2001). Dentro do contexto das plantas medicinais, esse instrumento permite direcionar a pesquisa de acordo com que já foi produzido e formar parcerias ou cooperações que possam alavancar a inovação, determinadas pelas necessidades das instituições públicas, privadas e órgãos governamentais (SIMÕES et al., 2012). Diante disso, essa parte do trabalho avaliou o perfil quantitativo das publicações e patentes sobre o gênero *Calotropis* e da espécie *C. procera* a fim de determinar o seu potencial tecnológico para a produção de medicamentos.

Primeiramente, avaliou-se o número de patentes cadastradas nas bases de dados usando o termo *Calotropis*. Observou-se que apenas uma patente foi depositada na base do USPTO, enquanto que nas bases INIPI, WIPO e EPO, esse número é equivalente a 3, 6 e 12, respectivamente (**Figura 4**). Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente (INPI, 2014). Os fitoterápicos movimentam anualmente bilhões de dólares, sem incluir a

economia informal da utilização popular de plantas medicinais nos países em desenvolvimento. O crescimento deste setor vem estimulando pesquisadores e indústrias farmacêuticas internacionais a investir nas pesquisas e patenteamento de novos produtos (SANT'ANA, 2002).

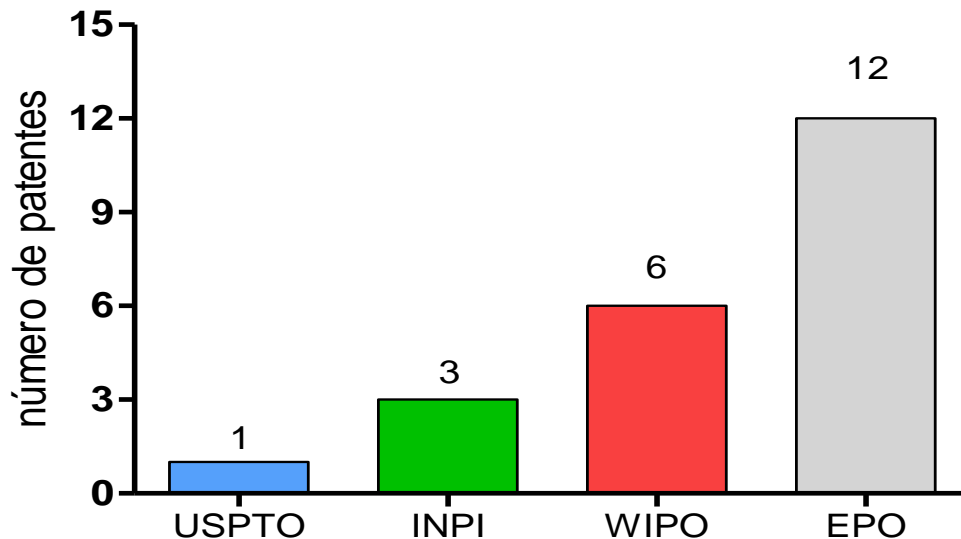


Figura 4 – Número de pedidos de patentes depositados envolvendo *Calotropis procera* depositadas por base de dados. USPTO (*United States Patent and Trademark Office*); INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial); WIPO (*World intellectual property organization*); EPO (*European Patent Office*).

Considerando que as bases do WIPO e EPO possuíam um número maior de patentes depositadas envolvendo espécies de *Calotropis*, a pesquisa foi dirigida no sentido de explorar melhor as informações que essas bases pudessem fornecer a respeito da distribuição de patentes por países, ano de depósito e por Classificação Internacional de Patente (CIP).

4.5.1 Patentes depositadas nas bases europeias por países

De acordo com a (**Figura 5**), as Patentes Internacionais (WO) e China (CH) as instituições de maior de patentes depositadas (3 em cada) na base EPO envolvendo o gênero *Calotropis*, seguido por Patentes Europeias (*European Patents* - EP), Estados Unidos (*United States* - US) e Índia (IN), com 2 patentes em cada.

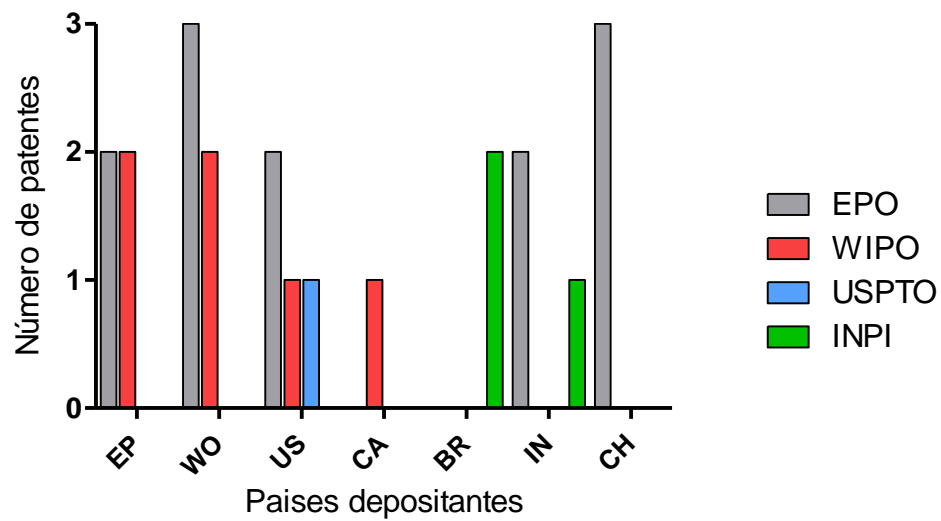


Figura 5 – Distribuição de patentes depositadas na base de dados por país. Sendo EP (Patentes Europeias), WO (Patentes Internacionais), US (Estados Unidos), CA (Canadá) IN (Índia) e CH (China).

A primeira patente registrada ocorreu em 1910 pela EPO, ano durante o qual foi oficializado apenas esse único pedido de patente (**Figura 6**). A partir do ano de 2003, houve um decréscimo superior a 30% do número de depósito de patentes. Analisando o desenvolvimento anual das patentes depositadas. Por outro lado, o INPI realizou seu primeiro pedido de patente somente em 2000.

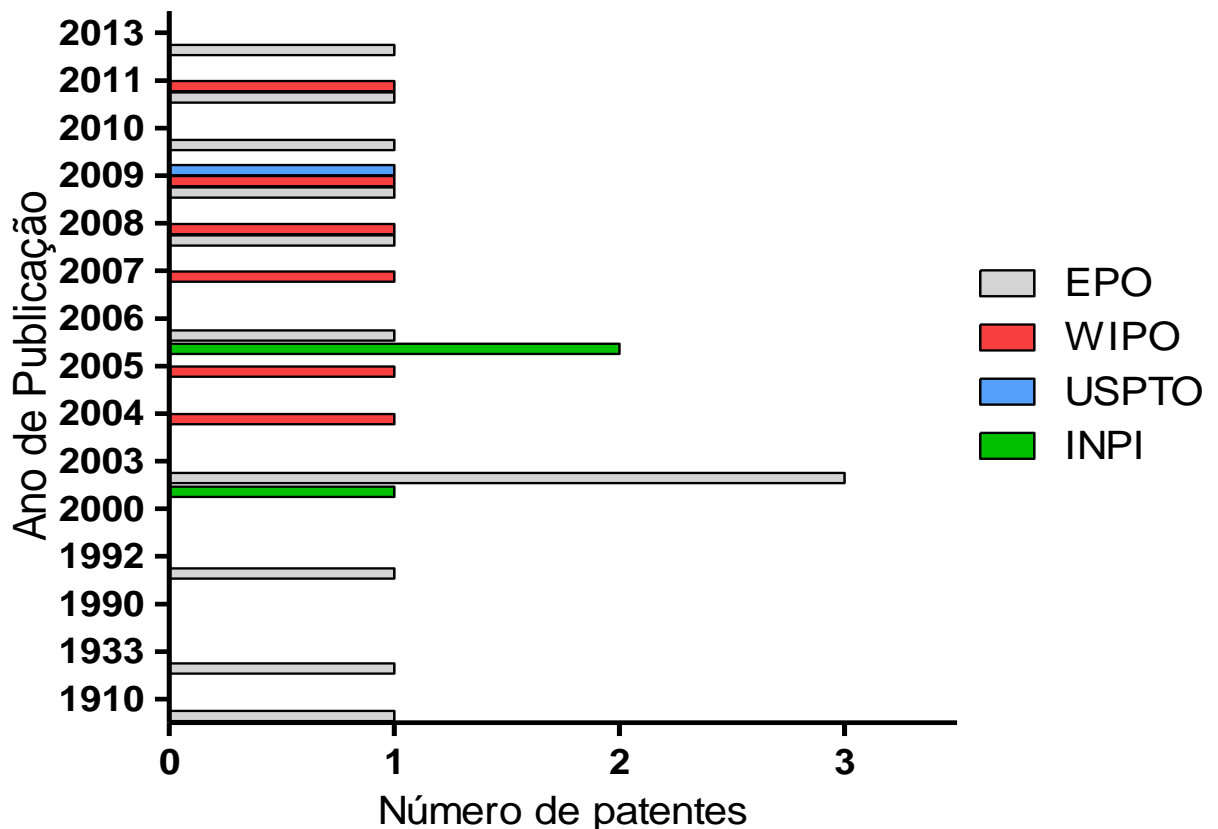


Figura 6 – Evolução anual de depósitos de pedidos de patentes nas bases.

Dentre os depósitos de pedidos de patentes encontrados nas bases, 13 estão alocados na subclasse A61K, que engloba preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, comprovando que a espécie *C. procera* também vem sendo pesquisada com a perspectiva de gerar produtos com potencial terapêutico. Contudo, nove dessas estão inseridas na subclasse A61P que trata das atividades terapêuticas de compostos químicos ou preparações medicinais, o que é justificado pela importância e emprego da *Calotropis procera* nas indústrias farmacêuticas como mostra a (Figura 7).

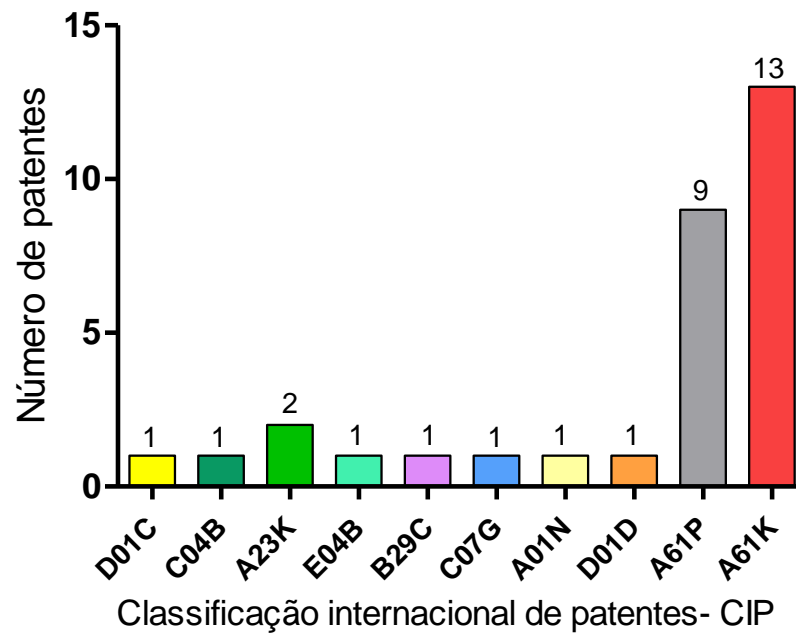


Figura 7 – Distribuição por CIP dos depósitos de pedidos de patentes encontrados nas bases europeias. D01C: Tratamento químico ou biológico de matérias naturais filamentosas ou fibrosas; C04B: Concreto ou materiais de construções similares; A23K: Produtos alimentícios especialmente adaptados para animais; E04B: Proteções de edificações; B29C: Processamento de substâncias em estado plástico; C07G: Química orgânica; A01N: Como desinfetantes, pesticidas ou herbicidas; D01D: Métodos ou aparelhos mecânicos; A61P: Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais; A61K: Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

As instituições universitárias ao redor do mundo têm gerado um potencial de novas tecnologias passíveis de patenteamento, como foi possível verificar neste trabalho e demonstrado nas publicações sobre o potencial tecnológico da *Calotropis*. Por outro lado, o Brasil possui baixa concorrência e apresenta pouco esforço em inovar na área de invenções tecnológicas, provavelmente devido a alguma falha do sistema de inovação (articulação competente entre governo, empresas e instituições, capaz de promover um sistema de Produção & Desenvolvimento de Medicamentos - P & D), o Brasil não possui uma proteção expressiva das espécies *Calotropis* refletindo ainda mais à falta de incentivo em proteger as tecnologias desenvolvidas por meio das propriedades industriais.

Finalmente, em 2004, foi promulgada a Lei de Inovação Tecnológica N° 10.973, e regulamentada em 2005 pelo Decreto N° 5.563.11 Essa lei regula, entre outros assuntos, os estímulos para a participação de Instituições Científicas e Tecnológicas (ICT's) no processo de inovação, para a inovação nas empresas, para

o inventor independente e para a criação de fundos de investimentos para a inovação. É a primeira lei brasileira que trata do relacionamento entre Universidades e/ou Instituições de Pesquisa com empresas e da criação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT's), trazendo como consequência o amadurecimento institucional dos mesmos com o intuito de fazer gestão estratégica da propriedade intelectual das ICT's brasileiras (BRASIL, 2004).

Em relação às publicações científicas, houve um aumento considerável do número de artigos relacionados à *C. procera*, desde 1963, com maior expressividade em 2010 e 2011 disponibilizado na base *Web CAPES* (29 e 27 artigos) e *ScienceDirect* (11 e 10 artigos publicados), respectivamente (**Figura 8**). Acredita-se que o aumento do número de patentes depositadas bem como do número de artigos publicados no período se deve aos atuais investimentos no setor tecnológico na área pelas instituições governamentais. Como exemplo nacional de tais investimentos, tem-se o reconhecimento das plantas para o desenvolvimento de fármacos modernos e terapeuticamente mais eficazes oficializado pelo lançamento da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas (BRASIL, 2006).

O Brasil ocupa o topo do *ranking* em número de publicações de artigos no SciELO envolvendo a planta *C. procera*, com um total de 26 artigos científicos, destes 17 em revistas nacionais, seguido das argentinas e chilenas, que contam com apenas três artigos publicados cada. Por outro lado, o Brasil possui apenas 3 pedidos de patentes a nível nacional (INPI). Assim, esses dados não condizem com grande produção brasileira da planta *C. procera* e com o número de artigos publicados, sugerindo que há incentivo nas pesquisas para o desenvolvimento de invenções envolvendo *C. procera*. Além disso, a produção científica no Brasil caracteriza-se por ser recente (últimos 100 anos), e tem uma grande concentração institucional nas universidades públicas e centros de pesquisa e, com honrosas exceções, em instituições privadas, como consequência das políticas públicas em Ciência e Educação no país (SPEZIALI; GUIMARÃES; SINISTERRA, 2012). Esse é, certamente, ainda um dos grandes desafios no sistema nacional de inovação brasileiro para a transferência da tecnologia gerada nas universidades e centros de pesquisa para a indústria, de tal forma que sejam gerados novos processos e produtos, intensivos em conhecimento, oriundos dessas instituições.

O crescente interesse por produtos de origem vegetal com finalidades diferentes advém, em parte, do baixo custo na produção dos medicamentos à base

de princípios ativos isolados de produtos naturais, quando comparados aos investimentos que são necessários para a síntese e purificação destes princípios em laboratório (KLEIN et al., 2009).

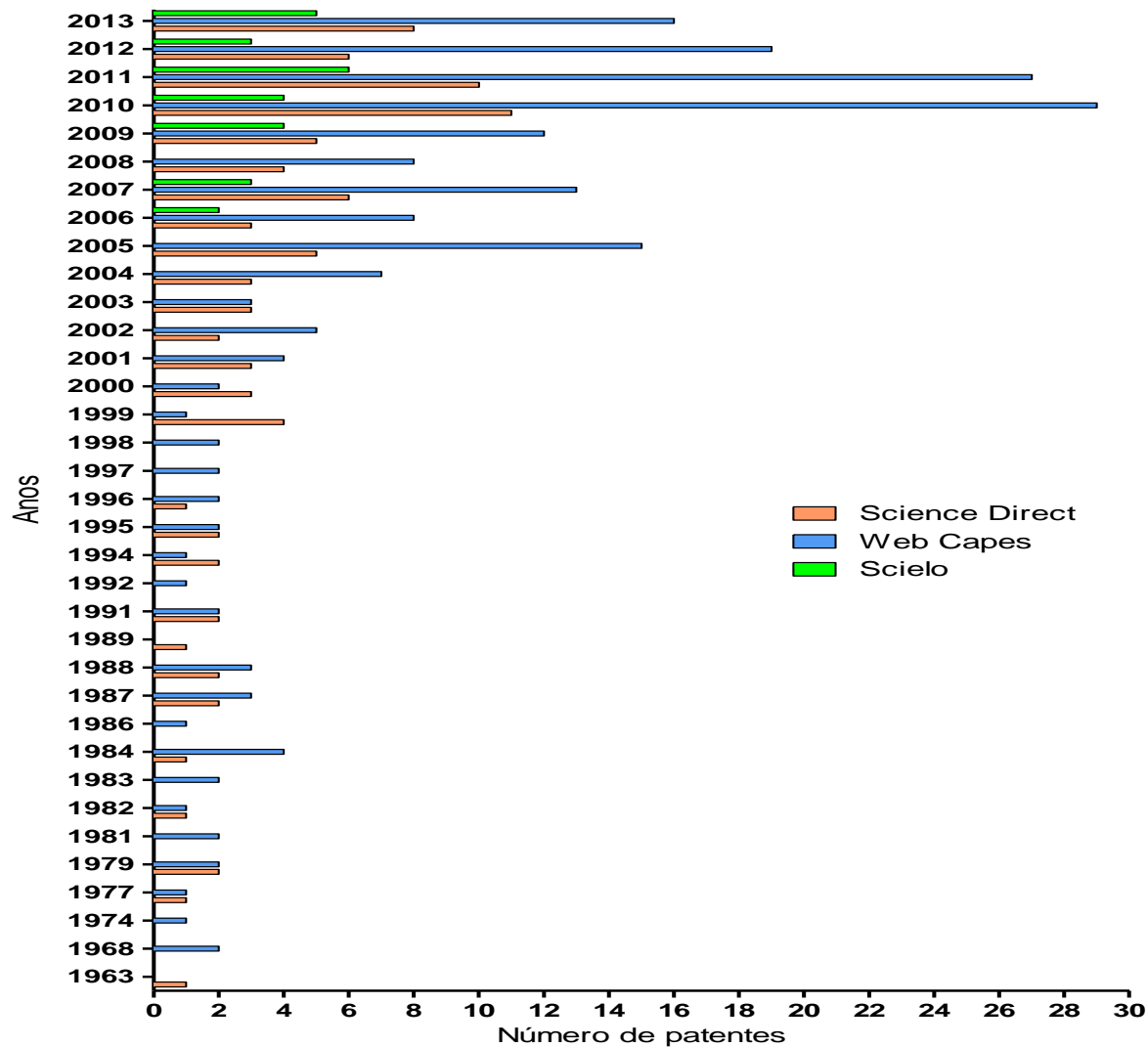


Figura 8 – Número de artigos publicados nas bases de dados *ScienceDirect*, *SCIELO* e *Web CAPES*, pesquisadas usando a palavra chave *Calotropis procera*.

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

A maioria dos efeitos colaterais registrados após o uso de plantas medicinais está relacionada com a identificação incorreta das plantas, necessidade de padronização, prática deficiente de processamento, contaminação, substituição e adulteração de plantas, preparação e/ou dosagem, forma de administração e com mecanismos químicos de proteção (metabólitos secundários). São os metabólitos secundários da planta *Calotropis procera* e, principalmente do seu látex, os responsáveis também pelo seu potencial tóxico, principalmente, proteínas não enzimáticas, proteínas enzimáticas e cardenolídeos ou glicosídeos cardioativos. No entanto, o que mais se destaca na planta é a sua ação anti-inflamatória, antioxidante, citotóxica e antitumoral, fatos que tem chamado a atenção de pesquisadores nacionais e internacionais e refletido no vertiginoso aumento do número de publicações científicas e dos depósitos de patentes nos últimos 10 anos, embora o Brasil ainda esteja muito aquém, quando comparado a outros países, de favorecer a transferência da tecnologia gerada nas Universidades e nos Centros de Pesquisa para a Indústria, de tal forma que sejam gerados novos processos e produtos, intensivos em conhecimento, oriundos dessas instituições.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABBAS, B.; EL-TAYEB.; SULLEIMAN, Y.R. Calotropis procera: feed potencial for arid zones. **Veterinary-Record** ,v. 131, p. 132, 1992.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução no 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, n.46, p.52, 10 de março de 2010. Seção 1. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 14 fev. 2014.

AGRAWAL, A.A.; KONNO, K. latex: a model for understanding mechanisms, ecology and evolution plant defense against herbivory. **Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst**, v.40, p. 311-331, 2009.

AKHTAR, N.; MALIK, A.; NOOR-ALI, S.; KAZMI, S.U. Proceragenin an Antibacterial Cardenolide from *Calotropis procera*. **Phytochemistry**, v.31, p.2821-2824, 1992.

ALENCAR, N. M. N. ; FIGUEIREDO, I .S.; BITENCOURT, F .S .; OLIVEIRA, J.S.; RIBEIRO, R.A. ; VALE, M.R . antiinflammatory effect of the latex from calotropis procera in three different experimental models: peritonitis, paw edema and hemorrhagic cystitis. **Plantas Mediciniais** , v. 1, p. 1-10, 2004.

AMOROSO, M.C.M. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antônio do Leverger, MT, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v.1,p.189-203, 2002.

AMOROZO, M.C.M. A abordagem etnobotânica na pesquisa de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, São Paulo, v.5, p. 47-67 ,1996.

ARGAL, A.; PATHAK, A.K. CNS activity of *Calotropis gigantea* roots. **Journal of Ethnopharmacology**, v.106, p.142–145, 2006.

AZEVEDO ,N.R.; CAMPOS, I.F.P.; FERREIRA, H.D.; PONTES, T.A.; SERAPHIN, I.C. Essential oil chemotypes in *Hyptis suaveolens* from Borges ZN. Práticas de cuidado em relação à dor – a cultura e as alternativas populares. **Escola Anna Nery**, v.12,p.90-96, 2003.

BALUNAS, M. J.; KINGNORN, A. D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sci.**v. 78, p. 431-441, 2005.

BRANDHORST, P.B. Informational content of the echin- oderm egg: **Developmental Biology**, New York, v.1, p. 525–576, 1985.

BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências.** RESOLUÇÃO - RDC No 10, DE 9 DE MARÇO DE 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 48 de 16 de março de 2004a. **Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.** DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEIS).** Resolução RE n. 90 de 16 de março de 2004b. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>>. Acesso em: 29 jan. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nominal de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS-RENISUS.** Brasília, 2009. Disponível em: <portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>. Acesso em: 16 de jan de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Série B - Textos Básicos de Saúde, p.60, 2006.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Ministério da Saúde, (Série C. Projetos, Programas e Relatórios) p.136, 2009.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. LEI N° 10.973, de 2 de dezembro de 2004. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm>. Acesso em 21 fev. 2014.

BRASILEIRO, B.G.; PIZZILO, V.R.; MATOS, D.S.; GERMANO, A.M.; JAMAL, C.M. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no Programa de Saúde da Família, Governador Valadares, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, p. 629-636, 2008.

BRITO, A.R.; BRITO, A.A. Forty years of Brazilian medicinal plant research. **Ethnopharmacol**, v.39, p.53-67, 1993.

BUFFONI, F.; BANCHELLI, G.; CAMBI, S.; IGNESTI, G.; PIRISIND, R.; RAIMONDI, L.; VANNELLI, G.; Skin wound healing: Some biochemical parameters in Guinea pig. **Journal of Pharmaceutics and Pharmacology**, v.45, p. 784–790, 1993

BURIOL, L.;FINGER,D.; SCHMIDT,E.M.; SANTOS, J.M.T.;ROSA,M.R.; QUINÁIA,S.P.;TORRES,Y.R.Composição química e atividade biológica de extrato oleoso de própolis: uma alternativa ao extrato etanólico. **Quimica nova**,v. 32,p.296–302,2009.

BUTLER, M. S. The role of natural product chemistry in drug discovery. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 2141-2153, 2004.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33 , p. 179-189, 2000.

CASTELLUCCI,S.;LIMA,M.I.S.;NORDI,N.;MARQUES,J.G.W.Plantas medicinais relatadas pela comunidade residente na Estação Ecológica de Jataí, município de Luís Antônio - SP: uma abordagem etnobotânica. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.3, p.51-60, 2000.

CASTRO, A.A.J.F.; MARTINS,F.R.;FERNANDES,A.G. How is the Woody Flora of Brazilian Cerrados? **Edinburgh Journal of Botany**, v.86, p. 192-224,1999.

CHEEKE, P. R. **Natural toxicants in feeds, Forages, and Poisonous Plants**. Interstate Publishers, p.479, 1998.

CHOEDON, T.; MATHAN, G.; ARYA, S.; KUMAR,V. Anticancer and cytotoxic properties of the latex of *Calotropis procera* in a transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma. **Gastroenterol**,v.12 p.2517–2522, 2006.

CORRÊA, P. Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. **Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal** ,1939.

COSTA, V.P.; MAYWORM, M.A.S. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade do bairro dos Tenentes - município de Extrema, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, p.282-292, 2011.

COSTALOTUFO,L.V.;JIMENEZ,P.C.;WILKE,D.V.;LEAL,L.K.;CUNHA,G.M.;SILVEIRA ,E.R.;CANUTO,K.M.;VIANA,G.S.;MORAES,M.E.;DE MORAS,M.O.;PESSOA,C. Antiproliferative effects of several compounds isolated from *Amburana cearensis* A. C. Smith. **Z. Naturforsch C**. v. 58, p. 675-680. 2003.

COTTON, C.M. Ethnobotany: principles and applications. **Amazon**,v.5,p.434,1996.

ELISABETSKY, E.; COSTA-CAMPOS,L. Medicinal Plant genetic resources and international cooperation: The Brazilian perspective.**J Ethnopharmacol**,v.51,p.111-120, 1996.

FERREIRA, P.M.P.; CARVALHO, A.F.F.U.; SOUSA, D.F.; MAGALHAES, J.F.; MARTINS, A.R.; MARTINS, M.A.C.; AND QUEIROZ, M.G.R. Water extract of *Moringa oleifera* seeds: a **toxicological approach**, v.1, p. 45–57, 2007.

FERREIRA, P.M.P.; FARIAS, D.F.; VIANA, M.P.; SOUZA, T.M.; VASCONCELOS, I.M.; SOARES, B.M.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L.V.; MORAES, M.O.; CARVALHO, A.F.U. Study of the antiproliferative potential of seed extracts from Northeastern Brazilian plants. **Anais Academia Brasileira de Ciências**, v.83, p.1045-1058, 2011.

FRANCO, E.A.P.; BARROS, R.F.M. Uso e diversidade de plantas medicinais no Quilombo Olho D' água dos pires. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.8, p. 78-88, 2006.

GENEVA, B. W.H. O. Regulatory situation of herbal medicines. **A worldwide review**, v.1, p.49, 1998.

GUIL, J.L.; RODRIGUEZ-GARCIA, I.; TORIJA, E.; **Plant Foods Hum. Nutr.**, v.51, p. 99, 1997.

HAGEL, J.M.; YEUNG, E.C.; FACCHINI, P.J. Got milk? The secret life of laticifers. **Trends in Plant Sci**, v.13, p. 631-639, 2008.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A.; NAKAMURA, C. V., FILHO, B. P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, p.1027-1031, 2002.

INSTITUO NACIONAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL (INPI). J. Wiley Guia Básico – Patentes. 320p. 1996. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/guia_basico_patentes>. Acesso em: 21 fev. 2014.

JACOBY, C.; COLTRO, E.M.; SLOMA, D.C.; MULLER, J.; DIAS, L.A.; LUFT, M.; BERUSKI, P.; NETO, R.M.R. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade rural de Guamirim, Município de Irati, PR. **Revista de Ciências Exatas e Naturais**, v.4, p.79-89, 2002.

JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Quimica Nova**, v.28, p.519-528, 2005.

JUROSZEK, P.; TEIDERMANN, A.V. Potential Strategies and Future Requirements for Plant Disease Management Under a Changing Climate. **Plant Pathology**, v. 60, p.100-112, 2011.

KAMB, A. What's wrong with our cancer models? **Nature Revista Drug Discov**, v.4, p.161-165, 2005.

KISSMANN, K. G.; GROTH, D. Plantas infestantes e nocivas.: **Basf Brasileira S. A**, São Paulo .v. 2, p.798, ,1992.

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.

KUMAR, S.; DEWAN, S.; SANGRAULA, H.; KUMAR, V.L. Anti-diarrhoeal activity of the latex of *Calotropis procera*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.76, p. 115-118, 2001.

KUMAR ,S.; ABBAS, A.; FAUSTO ,N.; ROBBINS, S.L .;COTRAN ,R.S. Pathology Basis of Disease. **WB Saunders**. China,v.6, p.1552, 2004.

KUROSAWA, M.; TANI ,Y.; NISHIMURA, S.; NUMAZAWA ,S. Y. T. Distinct PKC isozymes regulate bufalin-induced differentiation and apoptosis in human monocytic cells. **Am J Physiol Cell Physiol** ,v.280,p.459–464, 2001.

LARHSINI, M.; BOUSAID, M.; LAZREK, H.B.; JANA, M. & AMAROUCH, H. Evaluation of antifungal and molluscicidal properties of extracts of *Calotropis procera*. **Fitoterapia** ,v.68,p. 371-373, 1997.

LEFRANC, F.; MIJATOVIC,T.;KONDO,Y.;SAUVAGE,S.;ROLAND,I.;Targeting the alpha 1 subunit of the sodium pump to combat glioblastoma cells. **Neurosurgery**,v.62, p. 211–221, 2008.

LEITE,S.N. **Além da medicação: a contribuição da fitoterapia para a saúde pública..** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)- Departamento de Saúde Materno-Infantil, Universidade de São Paulo, São Paulo, p. 114, 2000.

LEWINSOHN, T.M.;PRADO, P.I.K.L **Biodiversidade brasileira**: síntese do estado atual do Conhecimento São Paulo,p.176, 2002.

LHINHATRAKOOL, T.; SUTTHIVAIYAKIT, S. 19-Nor- and 18,20-Epoxy-cardenolides from the Leaves of *Calotropis gigantea*. **Journal of Natural Products**, v.69,p.1249-1251, 2006.

LIMA, R. A.; VELHO, L. M. L. S; FARIA, L. I. L. Delimitação de uma área multidisciplinar para análise bibliométrica de produção científica: o caso da Bioprospecção. **TransInformação**,Campinas, v.192,p.153-168, 2007.

LORENZI, H. SOUZA, H. M. Plantas Ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras. **Instituto Plantarum**,Nova Odessa-SP,p. 1088, 2001.

LYNN, K.R.; CLEVETTE-RADFORD,N.A.Biochemical properties of lattices from the Euphorbiacea.**Phytochemistry**, v.26,p. 939-944, 1987.

MAGALHAES ,H.I.F.; VERAS, M.L.; TORRES, M.R.; ALVES, A.P.N.N.; PESSOA, O.D.L.; SILVEIRA, E.R.; COSTA-LOTUFO,L.V.; MORAES,M.O.; PESSOA, C. *In vitro* and *in vivo* antitumor activity of physalins B and D from *Physalis angulata*. **Journal Pharm Pharmacol**.v. 58,p. 235–241, 2006.

MAGALHÃES, H. I. F.; FERREIRA, P. M. P.; MOURA, E. S.; TORRES, M. R.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, O. D. L.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; PESSOA, C. *In vitro* and *in vivo* antiproliferative activity of *Calotropis procera* stem extracts. **Anais Academia Brasileira de Ciências**. v.82, p.407-416, 2010.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JR,V.F.Plantas Medicinais: A Necessidade De Estudos Multidisciplinares. **Química Nova**,v.25,p.429-438, 2002.

MAHMOUD, O.M.; ADAM, S.E.I.; TARTOUR, G. The Effects of *Calotropis-Procera* on Small Ruminants Part 1 Effects of Feeding Sheep with the Plant. **Journal of Comparative Pathology**,v.89, p. 241-50, 1979.

MAIURI ,MC.;ZALCKVAR ,E.; KIMCHI, A. AND KROEMER ,G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. **Nat Rev Mol Cell Biol** ,v. 8, p.741–752, 2007.

MCCONKEY, D.J.; LINY, NUTT LK, OZEL HZ AND NEWMAN RA. . Cardiac glycosides stimulate Ca²⁺ increases and apoptosis in androgen-independent, metastatic human prostate adenocarcinoma cells. **Cancer Res** **60**,p.3807–3812, 2000.

MELO, M.M.; VAZ, F.A.; GONÇALVEZ, L.C., SATURNINO, H.M. Estudo fitoquímico da *Calotropis procera* Ait., sua utilização na alimentação de caprinos: efeitos clínicos e bioquímicos séricos. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**,v. 2 ,p.15-20, 2001.

MELO, R.R. et al. Características farmacobotânicas, químicas e biológicas de *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & I. M. Perry. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.90, p.298-302, 2009.

MILITÃO, G.C.G.; DANTAS, I.N.F.;FERREIRA, P.M.P.; ALVES, A.P.N.N.;CHAVES, D.C.; MONTE, F.J.Q.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V. *In vitro* and *in vivo* anticancer properties of cucurbitacin isolated from *Cayaponia racemosa*. **Pharmaceutical Biology**,v.50, p.1479-1487, 2012.

MORAES, M. O.; FONTELES, M. C.; MORAES, M. E. A. Screening for anticancer activity of plants from the Northeast of Brazil. **Fitoterapia**, v.67, p. 235-239, 1997.

MOREIRA, D.R.M.; LEITE A.C.L.; FERREIRA, P.M.P; COSTA ,P.M.;COSTA-LOTUFO, L.V.; MORAES ,M.O.;BRONDANI, D.J. ;AND PESSOA ,C. Synthesis and antitumour evaluation of peptidyl-like derivatives containing the 1,3- benzodioxole system. **Eur J Med Chem** ,v.42,p.351–357, 2007.

MUEEN AHMED, K.K.; RANA, A.C.; DIXIT, V.K. Effect of *Calotropis procera* latex on isoproterenol induced myocardial infarction in albino rats. **Phytomedicine**,v. 11, p.327–330,2003.

NEHRA, O.P.; OSWAL, M.C.; FARODA, A.S.Management of fodder tree in Haryana. **Indian Farming**,v. 37, p. 31-33, 1987.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.;SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002. **Journal of Natural Products**. v.66, p.1022–1037, 2003.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010.**Journal of Natural Products**, v.75, p.311-35, 2012.

OLIVEIRA, E.P.; GODOY,S.A.P.; COSTA, F.B. **Plantas tóxicas** : Conhecimento para a prevenção de acidentes, p.64, 2006.

OLIVEIRA, J.S; BEZERRA, D.P; FREITAS,C.D.T.; MARINHO FILHO, J.D.B.; MORAES, M.O.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L.V.; RAMOS, M.V. *In vitro* cytotoxicity against different human cancer cell lines of laticifer proteins of *Calotropis procera* (Ait.) R. **Br.Toxicology in Vitro**.v.21,p.1563–1573, 2007.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. **Genebra, Switzerland** , 2002.

PARI, K.; RAO, P.J, RASTROGI, J.N. A Novel Insect Antifeedant Nonprotein Amino Acid from *Calotropis gigantea*. **Journal Natural Products**. v. 61, p.102-104, 1998.

PASA,M.C.;ÁVILA,G.Ribeirinhos e recursos vegetais: a etnobotânica em Rondonópolis,Mato Grosso, Brasil. **INTERAÇÕES**, v. 11, p. 195-204, 2010.

PESSOA, C.; SILVEIRA, E.R.; LEMOS, T.G.L.; WETMORE, L.A.; MORAES, M.O.;LEYVA, A. Antiproliferative effects of compounds derived from plants of northeast Brazil. **Phytotherapy Research** ,v.14, p.187–191, 2000.

PICKARD,W.F. laticíferas and secretory ductes: two other tube systems in plants. **New Phytol**, v.177,p.877-888, 2008.

RAHMAN, M. A. ; WILCOCK, C. C. A taxonomic revision of *Calotropis* (Asclepiadaceae). **Nordic Journal of Botany**,v.11,p. 301-308, 1991.

RALPHS, M. H., GARDNER, D. R., PFISTER, J. A. A functional explanation for patterns of norditerpenoid alkaloid levels in tall larkspur (*Delphinium barbeyi*). **Journal of Chemical Ecology**, v. 26, p.1595-1607, 2000.

RAMOS, M.V., AGUIAR, V.C., MELO, V.M.M., MESQUITA, R.O., SILVESTRE, P.P., OLIVEIRA, J.S., OLIVEIRA, R.S.B., MACEDO, N.M.R., ALENCAR, N.M.N. Immunological and allergenic responses induced by latex fractions of *Calotropis procera* (Ait.) R. Br. **Journal of Ethnopharmacology**, v.11,p.115-122, 2007.

RASIK, A.M.;RAGHUBIR, R.; GUPTA, A.;SHUKLA, A.;DUBEY, M.P.; SRIVASTAVA, S.;JAIN, H.K.;KULSHRESTHA, D.K. Healing potential of *Calotropis procera* on dermal wounds in Guinea pigs. **J. Ethnopharmacol Phytotherapy**, v.11, p.327–330,1999.

ROY, S.; SEHGAL, R.; PADHY, B.M.; KUMAR ,V.L Antioxidant and protective effect of latex of *Calotropis procera* against alloxan-induced diabetes in rats. **Journal of Ethnopharmacology** ,v.102,p. 470-473,2005.

SAKURAI, K.;KATOH, M.; SOMENO, K.; FUJIMOTO, Y. Apoptosis and mitochondrial damage in INS-1 cells treated with alloxan. **Biological and Pharmaceutical Bulletin** ,v.24,p. 876–882,2001.

SANT'ANA, P.J.P. O contexto brasileiro para a bioprospecção. **Biotecnologia Ciência &Desenvolvimento**, 2002.

SANTOS, A.C.B.; SILVA, M.A.P.; SANTOS, M.A.F.; LEITE, T.R. Levantamento etnobotânico, químico e farmacológico de espécies de Apocynaceae Juss. ocorrentes no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.15, p.442-458,1996.

SATO ,D.Y.O.; WAL, R .;DE OLIVEIRA ,C.C.; CATTANEO, R.I.I.; MALVEZZI, M.; GABARDO ,J. AND BUCHI,D.F. Histopathological and immunophenotyping studies on normal and sarcoma 180-bearing mice treated with a complex homeopathic medication. **Homeopathy**, v.94, p.26–32, 2005.

SCHENKEL,E.P.;ZANNIN,M.;MENTZ,L.A.;BORDIGNON,S.S.L.;IRGANG,B.E. **Plantas tóxicas**.In:SIMÕES,C.M.O.;SCHENKEL,E.P.;GOMAM,G.;MELLO,J.C.P.;MENTZ,L.A.;PETROVICK,P.R(org).Farmacognosia: da planta ao medicamento 2ed.Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade/UFRGS/ Editora da UFSC, p.755-788,2000.

SETTY, S.R.;QUERESHI,A..A; SWAMY AHMV, PATIL .T.; PRAKASHT, PRABHU. K. Hepatoprotective activity of *Calotropis procera* flowers against paracetamol-induced hepatic injury in rats. **Fitoterapia**,v.78, p. 451–454, 2007.

SHARMA , G.K. *Calotropis procera* and *Calotropis gigantea*. **Indian Journal Veterinary Science and Animal Husbandry**, v. 4, p. 63-74, 1934.

SIMÕES, E. R. B; MARQUES, L. G. A; PINHEIRO, B. M; SANTOS, M. R. C; PESSOA, C. Technological Forecasting on Phytotherapics Development in Brazil. **World Academy of Science, Engineering and Technology** ,v.67,p.132-136 ,2012.

SIMÕES, C.M.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; NICOLAU, M.; BETTEGA, J. Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.4 p. 150, 1998.

SINGHAL, V.L. KUMAR. Effect of aqueous suspension of dried latex of *Calotropis procera* on hepatorenal functions in rat. **Journal of Ethnopharmacology**, v.122 ,p.172–174,2009.

SINITOX, Casos, Óbitos e Letalidade de Intoxicação Humana por Agente e por Região. Brasil, 2009. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/b3.pdf>. Acesso em: 17 de fev. 2014.

SOARES, P.M.; LIMA, S.R.; MATOS, S.G.; AANDRADE, M.M., PATROCÍNIO, M.C.A., DE FREITAS, C.D.T., RAMOS, M.V., CRIDLLE, D.N., CARDI, B.A., CARVALHO, K.M., ASSREUY, A.M.S., VASCONCELOS, S.M.M. Antinociceptive activity of *Calotropis procera* latex in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.99, p.125-129, 2005.

SOUZA, M. V. N., PINHEIRO, A. C., FERREIRA, M. L., GONÇALVES, R. S. B., LIMA, C. H. C. Natural products in advance clinical trials applied to cancer. **Revista Fitos**, v.3,p. 25-41, 2007.

SPEZIALI ,M.G; GUIMARÃES, P. P. G. **DESMISTIFICANDO A PROTEÇÃO POR PATENTES NAS UNIVERSIDADES**. *Quimica Nova*, Vol. 35, p.1700-1705, 2012.

SRIVASTAVA, V.; NEGI, A.S.; KUMAR, J.K; GUPTA, M; KHANUJA, S.P.S. Plant-based anticâncer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**,v.13, p.5892-5908, 2005.

SUFFNESS, M.; AND PEZZUTO, J.M. Assays related to cancer drug discovery. In: HOSTETTSMANN K (Ed), *Methods in plant biochemistry: assays for bioactivity*, **London: Academic Press**, p. 71–133, 1990.

TANIRA, M.O.; BASHIR,A.K.;DIB,R.;GOODWIN,C.S.;WASFI,I.A.;BANNA,N.R. Antimicrobial and phytochemical screening of medicinal plants of the United Arab Emirates. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 41, p.201- 205, 1994.

TOKARNIA, C.H.; DOBEREINER, P.V.P. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Helianthus, Rio de Janeiro, p.310, 2000.

TOKARNIA, C. H., DOBEREINER, H., PEIXOTO, P. V. Poisonous plants affecting livestock in Brazil. **Toxicon**, v.40,p. 1635–1660, 2002.

TOMAR, V.; AGARWAL, P.K. AGARWAL, B.L. Toxic iridocyclitis caused by *Calotropis*. **Indian J Ophthalmol**, v.18,p. 15 – 16, 1970.

USTULIN, M. et al. Plantas medicinais comercializadas no Mercado Municipal de Campo Grande-MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 805-813, 2009.

VAN QUAQUEBEKE E, SIMON G, DEWELLE AJ, YAZIDIME, BRUYNAEEL F, TUTI J, NACOUMLA O, GUISSOU P, DECAESTECKER BJC AND KISS RF. Identification of a novel cardenolide (200-Oxovorusharin) from *Calotropis procera* and the hemisynthesis of novel derivatives displaying potent *in vitro* antitumor activities and high *in vivo* tolerance: structure-activity relationship analyses. **Journal of Medicinal Chemistry** ,v.48 ,p.849–856,2005.

VAZ, F. A., et al. Avaliação do potencial forrageiro do algodão de seda (*Calotropis procera*) – Consumo e Digestibilidade. Anais. Botucatu: **Sociedade Brasileira de Zootecnia**,v.35,p. 1998.

VEIGA JÚNIOR, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v.28, p.519-28, 2005.

VICHERY, M.L & VICHERY, B. Secondary plant metabolism. Hong Hong, McMillan Press, Ltd. **Periódicos – Annual Review of Entomology**, p. 335, 1981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The world medicines situation**. Traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO, p.14,2011.

ZACKIEWICZ, M.; SALLES-FILHO, S. Technological foresight: um instrumento para política científica e tecnológica. **Parcerias Estratégicas**, Brasília, n. 10, p. 144-161,2001.

