

Fundação Oswaldo Cruz  
FARMANGUINHOS  
Complexo Tecnológico de Medicamentos

***Casearia sylvestris* Sw.: uma planta brasileira de interesse do  
SUS**

Rodrigo Adalberto da Silva

Rio de Janeiro - RJ

2016

Fundação Oswaldo Cruz  
FARMANGUINHOS  
Complexo Tecnológico de Medicamentos

***Casearia sylvestris* Sw.: uma planta brasileira de interesse do  
SUS**

Nome do Autor: Rodrigo Adalberto da Silva

Nome do Orientador: Dr. Davyson de Lima Moreira

Co-Orientador: Msc. Flaviane Pereira

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Fundação Oswaldo  
Cruz/FARMANGUINHOS/NGBS/CTM como  
requisito básico para a conclusão do Curso  
de Especialização em Gestão da Inovação  
em Fitomedicamentos.

Rio de Janeiro - RJ

2016

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

S586c

Silva, Rodrigo Adalberto da

*Casearia sylvestris* Sw.: uma planta brasileira de interesse do SUS. /  
Rodrigo Adalberto da Silva. – Rio de Janeiro, 2016.

xiv, 161f. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Davyson de Lima Moreira.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos –  
Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação em  
Fitomedicamentos, 2016.

Bibliografia: f. 136-161

1. *Casearia Sylvestris*. 2. Salicaceae. 3. Plantas Medicinais. 4.  
Etnofarmacologia. 5. Toxicidade. I. Título.

CDD 581.634

Fundação Oswaldo Cruz  
FARMANGUINHOS  
Complexo Tecnológico de Medicamentos

***Casearia sylvestris* Sw.: uma planta brasileira de interesse do  
SUS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Fundação Oswaldo  
Cruz/FARMANGUINHOS/NGBS/CTM como  
requisito básico para a conclusão do Curso  
de Especialização em Gestão da Inovação  
em Fitomedicamentos.

Aprovado em 23 de junho de 2016.

BANCA EXAMINADORA:

Davyson de Lima Moreira  
Farmanguinhos/ Fiocruz

Carla Junqueira Moragas Tellis  
Farmanguinhos/ Fiocruz

Leonardo Seito  
Farmanguinhos/ Fiocruz

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Davyson de Lima Moreira agradeço pelo conhecimento, orientação, dedicação e incentivo que permitiram a realização deste trabalho. Por sua disponibilidade e pela tranquilidade que tudo dará certo.

À professora Flaviane Pereira pelas sugestões técnico-científicas fornecidas e pelo forte apoio durante os estudos.

Aos professores Leonardo Seito e Carla Junqueira Moragas Tellis por aceitarem compor a banca examinadora e avaliar este trabalho.

À professora Regina Braga de Moura pela amizade adquirida ao longo dos anos e por sempre estar disponível a ajudar.

Ao professor Eduardo Nunes da Fonseca, por gentilmente, ceder material para o embasamento teórico deste estudo.

À Instituição Farmanguinhos e aos professores do Curso de Especialização em Gestão da Inovação de Fitomedicamentos, pela contribuição e aprimoramento da evolução do meu saber científico e humanitário.

Aos colegas de aulas e que viraram amigos: Jovanice Santana de Jesus, Mayara Azevedo Rezende, Maria do Socorro Santos Chagas, Aline Estacio Ribeiro de Mattos, Monique Carvalho de Oliveira, Ana Luiza Rangel Bérenger e Mariana Nardes Ferreira, pelo agradável convívio dos dias inteiros das sextas-feiras.

Aos meus pais, Adauto Barreto da Silva e Rosane Fatima da Silva, meus irmãos, Rogério Adailton da Silva e Renan Adauto da Silva, à minha cunhada, Geroni Knop da Silva e meus sobrinhos, Juan Rogério Knop da Silva e Amanda Knop da Silva pela educação, amor e cuidado.

Ao Rodrigo Machado pelo amor, carinho, cumplicidade, respeito e por estar ao meu lado nas horas difíceis.

A Raquel Rosa pela ajuda e pela amizade.

A Deus por toda força e energia.

## RESUMO

As formas terapêuticas obtidas de plantas são consideradas o sistema de “cura” mais antigo do mundo, e as mesmas datam do período Paleolítico. Nas últimas décadas, as pesquisas com plantas medicinais encontram-se em pleno desenvolvimento, devido aos diversos princípios químicos com diferentes atividades biológicas, concomitantemente ao grande benefício na economia de países em desenvolvimento. Mais da metade dos medicamentos oriundos de produtos naturais foram descobertos através das práticas e da sabedoria da medicina popular. O objetivo principal deste trabalho foi revisar na literatura informações sobre botânica, química, etnofarmacologia, farmacologia, toxicologia, ensaios clínicos e depósito de patentes sobre a espécie *Casearia sylvestris* e verificar se as informações existentes dão suporte ao uso dessa planta no Sistema Único de Saúde (SUS). A espécie *Casearia sylvestris* – nativa da Flora Brasileira – pertence à família Salicaceae e apresenta distribuição em quase todo o território nacional. Fitogeograficamente está inserida nos Biomas Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa e Pantanal e é arraigada nos tipos de vegetações Caatinga, Campinarana, Cerrado, Floresta Ciliar ou Galeria, Floresta Estacional Decidual, Floresta Estacional Semidecidual, Floresta Ombrófila ou Pluvial, Floresta Ombrófila Mista e Restinga. Popularmente conhecida como guaçatonga ou erva-de-bugre, é empregada como antiespasmódica, antiulcerogênica, anti-inflamatória, analgésica, cicatrizante, digestiva, diurética, normalizadora da pressão arterial, contra má circulação do sangue, para o coração, como emagrecedora, para alergias, coceiras, contra tosse, gripes e controle da febre, diarreia, anemia, imunidade baixa, contra picadas de cobra, sífilis, pneumonia, afecções do fígado, antirretroviral, específica para herpes labial, além de outras utilizações. De acordo com estudos recentes, *C. sylvestris* possui diversas atividades biológicas, entretanto, a atividade antitumoral pode ser considerada a mais relevante e vem sendo testada em diversas linhagens celulares. Pesquisas apontam para as substâncias conhecidas como casearinas (diterpenos clerodânicos) como as responsáveis pela atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro*. *C. sylvestris* é citada na “Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS” (RENISUS), onde constam 71 espécies que possam atender às doenças com maior incidência no Brasil. Apesar da importância da espécie para o tratamento antitumoral, existem poucos trabalhos publicados sobre as avaliações das etapas clínica e toxicológica. Apenas um trabalho sobre ensaio clínico foi encontrado e este diz respeito a medicamento em formulação homeopática. Embora os componentes químicos da planta sejam bem conhecidos, existe a necessidade para a sua aplicação como fármacos ou precursores de síntese. Apesar das interessantes atividades citotóxicas reportadas para *C. sylvestris*, carecem estudos clínicos que comprovem sua eficácia na terapêutica. Os resultados alcançados com esse trabalho permitiram compor uma Monografia sobre a espécie, apresentada como adendo.

**Palavras chave:** *Casearia sylvestris*, Salicaceae, Plantas medicinais, Etnofarmacologia, Toxicidade.



## ABSTRACT

Therapeutic forms obtained from plants are considered the oldest "healing" system in the world, and dates from the Paleolithic era. In the last decades, researches on medicinal plants are in full development, due to various chemical principles with different biological activities, concomitant with the great economic benefit of developing countries. It is interesting to note that more than half of medicine from natural products was discovered through the practices and wisdom of folk medicine. The main objective of this study was to review the literature about botany, chemistry, ethnopharmacology, pharmacology, toxicology, clinical trials and patent applications on *Casearia sylvestris* species and to verify existing information support of this plant use in the Brazilian Unified Health System (SUS). The species *C. sylvestris* - native from Brazilian Flora - belongs to the Salicaceae family and is distributed in almost all the national territory. Phytogeographically is inserted in the Amazon, Cerrado, Atlantic Forest, Pampa and Pantanal Biomes and is rooted in the types of vegetation as Caatinga, Campinarana, Cerrado, Riparian Forest or Gallery, Deciduous Forest, Semideciduous Forest, Rain Forest or Rain or Ombrophilous Mixed Forest and Restinga. Popularly knowns as guaçatonga or burge herb, it is used as antispasmodic, anti-ulcer, anti-inflammatory, analgesic, healing, digestive, diuretic, blood pressure normative, against poor blood circulation quality, good to the heart, as weight loss, for allergies, itching, cough, colds and fever control, diarrhea, anemia, low immunity, against snakebites, anti-herpes, syphilis, pneumonia, liver disease, and for other uses. According to recent studies, *C. sylvestris* posses many biological activities. However, the antitumor activity has been tested on various cell lines. Researches indicate that substances known as casearins (clerodane-type diterpenes) are responsible for the antitumor activity *in vivo* and *in vitro*. *C. sylvestris* is quoted in the "National List of Medicinal Plants of Interest to SUS" (RENISUS), which contains 71 species that can meet the highest incidence diseases in Brazil. Despite of the importance for the antitumor treatment, there are few published studies on the evaluation of clinical and toxicological stages. Only one clinical trial has been found and this relates to medicament homeopathic formulation. Although the chemical constituents of the plant are well known, there is a need for their application as medicines or synthesis precursors. Despite the interesting cytotoxic activities reported to *C. sylvestris*, clinical studies are required to prove its effectiveness in therapy. The literature data collection allowed the composition of a Monograph about this species, presented as an addendum at the end of this work.

**Keywords:** *Casearia sylvestris*, Medicinal plants, Salicaceae, Ethnopharmacology, Toxicity



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Políticas Públicas em plantas medicinais e fitoterápicos.....	2 6
<b>Figura 2</b>	Troncos e ramos de <i>C. sylvestris</i> .....	4 3
<b>Figura 2A e 2B</b>	Troncos de <i>C. sylvestris</i> .....	4 3
<b>Figura 2C</b>	Ramos de <i>C. sylvestris</i> .....	4 3
<b>Figura 3</b>	Ramo, folhas e inflorescências de <i>C. sylvestris</i> .....	4 4
<b>Figura 3A</b>	Ramo com diferenças nos tamanhos de folhas de <i>C. sylvestris</i> .....	4 4
<b>Figura 3B</b>	Folhas, regiões proximal (P), mediana (M) e distal (D).....	4 4
<b>Figura 3C</b>	Inflorescências de <i>C. sylvestris</i> .....	4 4
<b>Figura 4</b>	Fórmula estrutural de diterpeno clerodânico.....	5 4
<b>Figura 5</b>	Fórmula estrutural da Casearina A.....	5 4
<b>Figura 6</b>	Fórmula estrutural da Casearina C.....	5 4
<b>Figura 7</b>	Fórmula estrutural da Casearina X.....	5 5
<b>Figura 8</b>	Fórmula estrutural da Casearina Z.....	5 5
<b>Figura 9</b>	Fórmula estrutural da Caseargrewiina F.....	5 6

**LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b>	Definições de medicamentos fitoterápicos e de preparações fitoterápicas de acordo com as Legislações Brasileiras.....	2 3
<b>Quadro 2</b>	Patentes da <i>Casearia sylvestris</i> .....	3 8
<b>Quadro 3</b>	Usos etnofarmacológicos atribuídos à <i>Casearia sylvestris</i> .....	4 7
<b>Quadro 4</b>	Componentes químicos de <i>Casearia sylvestris</i> .....	5 8
<b>Quadro 5</b>	Atividades farmacológicas/biológicas descritas na literatura para <i>C. sylvestris</i> .....	7 1

**LISTA DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1</b>	Relação da quantidade de espécies vegetais por família listadas no RENISUS .....	3
		3

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANPPS	Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Arsênio
ASC	Ascorbato de Sódio
BGK	Bundesgesundheitskommission
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle
BthTX-I	Bothropstoxina-I
Bth TX-II	Bothropstoxina-II
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
Cd	Cádmio
CEME	Central de Medicamentos
CFM	Conselho Federal de Medicina
CFN	Conselho Federal de Nutricionistas
CI <sub>50</sub>	Concentração Inibitória Média
Ciplan	Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação
Cl	Cloro
CL	Concentração Letal
CNS	Conferência Nacional de Saúde
COMAFITO	Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da RENAPLAM
Cr	Cromo
DE <sub>50</sub>	Dose Mínima Efetiva 50%
DE <sub>100</sub>	Dose Mínima Efetiva 100%
DL <sub>50</sub>	Dose Letal 50%
EA	Extrato aquoso

EF	Extrato fluido
EM	Extrato bruto
FC	Fração rica em casearinas
Fe	Ferro
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
Hg	Mercúrio
IC	Inhibitory concentration
IFAV	Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
kg	Kilograma
MA	Medicina Antroposófica
MCA	Medicina Complementar e Alternativa
MF	Medicamento Fitoterápico
mg	Miligrama
MjTX-II	Miotoxina-II
Mn	Manganês
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Ministério da Saúde
MT	Medicina Tradicional
NK	Natural Killer Cells
OMS	Organização Mundial da Saúde
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNPICS	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PPPM	Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais

PrTX-I	Piratoxina-I
PTF	Produto Tradicional Fitoterápico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
RENAFITO	Relação Nacional de Fitoterápicos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENAPLAM	Relação Nacional de Plantas Medicinais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Sb	Antimônio
Sc	Escândio
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância da Saúde
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor (Tumor de Necrose Tumoral-alfa)
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFC/mL	Unidade Formadora de Colônia por mililitro
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	Universidade de São Paulo
v.o.	Via oral
v/v	Porcentagem em volume



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1 Histórico de plantas medicinais e Fitoterapia.....	16
1.2 Legislações Brasileiras.....	22
1.3 Políticas Públicas em plantas medicinais e fitoterápicos.....	25
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	34
2.1 Objetivo geral.....	34
2.2 Objetivos específicos.....	34
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	35
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	36
4.1 Inclusões e Exclusões de Informações.....	36
4.2 Informações Botânicas.....	40
4.2.1 Posicionamento taxonômico e caracteres morfológicos do gênero <i>Casearia</i> .....	40
4.2.2 <i>Casearia sylvestris</i> Swartz.....	41
4.2.3 Distribuição geográfica e habitat .....	44
4.3 Informações sobre etnofarmacologia .....	45
4.4 Principais compostos identificados em <i>C. sylvestris</i> .....	53

4.5	Informações sobre atividades farmacológicas e biológicas.....	69
4.6	Efeitos adverso e/ou toxicológicos descritas na literatura para <i>C. sylvestris</i> .....	83
4.7	Avaliações clínicas .....	87
<b>4.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>88</b>
<b>5.</b>	<b>MONOGRAFIA <i>Casearia sylvestris</i> Swartz</b> .....	<b>90</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>136</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Histórico de plantas medicinais e Fitoterapia

No decorrer dos últimos dez mil anos, os produtos vegetais foram a base para a construção da civilização agrícola do *Homo sapiens*. Com as plantas, houve a possibilidade de obtenção de alimentos ricos em glicídios, lipídeos e proteínas; deste modo, constituindo reservas de energia para as migrações. Há também incidências de que devido aos ferimentos que acometiam nossos ancestrais na caça, surgiram os primeiros indivíduos que utilizaram chás, linimentos, inalações ou fumigações para o tratamento e alívio de males internos e externos (DO VALE, 2002).

As formas terapêuticas obtidas de plantas são consideradas o sistema de “cura” mais antigo do mundo, e as mesmas datam do período Paleolítico, conhecido como Idade da Pedra Lascada (PINTO, 2013; DIAS, 2005). De acordo com a literatura há escritos médico-farmacêuticos procedentes da Mesopotâmia e Egito, entre o 3º e 4º milênios a.C. No estudo de Duarte (2006), as plantas medicinais são mencionadas para o tratamento de doenças em registros históricos que datam de 4.000 a.C.

Por outro lado, há outros registros que apontam o sistema médico na Índia como o mais antigo por volta de 3000 a.C., com a utilização da prática “Ayuurveda” (conhecimento de como viver) – classificada como uma medicina clássica – na qual utilizava plantas como acônito (*Aconitum napellus* L.),

alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.), manjeriço (*Ocimum basilicum* L.) entre outras (SAAD *et al.*, 2009).

Ao longo da História da humanidade, houve relatos escritos do emprego de técnicas para tratar e prevenir doenças. Como exemplo, enfatiza-se uma “vida em harmonia” na medicina tradicional chinesa. Por volta de 2.500 a.C. o Imperador chinês Shen Nong registra o “Livro da Medicina Interna do Imperador Amarelo”, no qual constam 365 drogas, entre elas destacam-se a utilização de plantas medicinais como o chá (*Tea sinensis* L.) e a efedra (*Ephedra sinica* L.) (SAAD *et al.*, 2009).

Com relação às informações sobre plantas medicinais e procedimentos médicos no Egito, destaca-se o Papiro de Ebers, descoberto pelo egiptólogo alemão Yorg Ebers. Considerado o mais importante para a História da Farmácia, datado entre 1.500 a 1.550 a.C. (DIAS, 2005) e registra cerca de 800 prescrições e 700 substâncias medicamentosas (DUARTE, 2006). Plantas como hortelã (*Mentha* sp.), papoula (*Papaver sonniferum* L.), mirra (*Commifera officinalis* L.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) são relatadas no documento (SAAD *et al.*, 2009). Destacam-se ainda o ginseng (*Panax* spp.), a *Ephedra* spp., a *Cassia* spp., e o *Rheum palmatum* L. como plantas utilizadas nos dias de hoje e promissoras para a indústria farmacêutica.

A medicina greco-romana teve uma forte influência no Egito, Ásia Menor e Roma, e deste modo, acarretou o surgimento de profissionais da ciência médica e da farmácia. Considerado o pai da medicina, Hipócrates (460 - 377 a.C.) reúne na obra *Corpus Hippocraticum* 257 drogas vegetais, e grande parte destas drogas são utilizadas atualmente (SAAD *et al.*, 2009).

Prosseguindo com os descritos na utilização de plantas medicinais, destaca-se como marco histórico no Século I, a descoberta de uma coletânea sobre os Reinos animal, vegetal e mineral, fruto dos conhecimentos de um militar, Plínio (23 - 79 a.C.) (DIAS, 2005). Porém, outros nomes também contribuíram para reforçar a influência da medicina greco-romana, entre eles estão Pitágoras, Theophrastus (372 - 287 a.C.), Galeno (129 - 200 d.C.) e Dioscórides (40 - 90 d.C.) (SAAD *et al.*, 2009).

Com base na medicina árabe, que surge na Idade Média com grandes conhecimentos no campo da farmácia e dos medicamentos, verificou-se que aproximadamente 1.400 fármacos dos três Reinos foram “descobertos”, assim como técnicas desenvolvidas em operações físico-químicas, como exemplo, destilação, sublimação, cristalização e filtração (DIAS, 2005).

Por conseguinte, novas drogas e especiarias trazidas do Oriente e levadas para a Europa, marcavam o Renascimento (séc. XV), do mesmo modo que o surgimento de herbários modernos e jardins botânicos (DIAS, 2005). Devido à intensa navegação entre Europa, Ásia e África, espécies vegetais como: Equinácea (*Echinacea purpurea* L.), cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* Nutt.), andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.), guaraná (*Paullinia cupana* Kunth.) e o maracujá (*Passiflora* sp.), tornaram-se intercambiáveis e são inseridas na América do Sul e Central (SAAD *et al.*, 2009).

A contribuição do conhecimento das especiarias e drogas vegetais orientais no estudo de drogas asiáticas dada pelo médico Garcia de Orta (1501-1568) intitulado *Colóquio dos simples e drogas e coisas medicinais da Índia*. A compilação feita em 57 capítulos deriva de pesquisas de drogas

vegetais. Aloés, benjoim, cânfora, ópio, ruibarbo, canafístula e tamarindo, são alguns exemplos de plantas medicinais estudadas pelo médico, assim como, suas características botânicas, origem e propriedades terapêuticas (DIAS, 2005).

De acordo com estudos sobre drogas vegetais do continente americano, há relatos entre os Séculos XVII e XVIII que mostram a eficácia de plantas no tratamento de algumas doenças, como exemplo a quina, a ipecacuanha, o guaiaco, a salsaparilha, o café, o tabaco, o cacau, entre outras (PITA; PEREIRA, 2012).

No Brasil, Padre José de Anchieta, considerado o primeiro boticário do Estado de São Paulo (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2011) descreve na carta de 1560, a ipecacuanha (*Cephaelis ipecacuanha* Brot.) e outras plantas nativas. O problema na distribuição de medicamentos no país culminou na necessidade da utilização de drogas vegetais para a manutenção dos serviços de saúde. Esta ação prática foi devida ao interesse de estudos pela Flora brasileira por parte dos jesuítas. Deste modo, autorizaram-se as “Boticas” como comércio em 1640, e as mesmas comercializavam medicamentos e plantas medicinais, como: rosa (*Rosa* sp.), sene (*Cassia angustifolia* Vahl.), manacá (*Brunfelsia uniflora* (Pohl) D.Don), ipeca (*Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Standl.) e copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) (DIAS, 2005).

Todavia, no Século XVIII, surgiu a homeopatia, sendo que em 1755, nasce na Alemanha, o pai da Homeopatia, Samuel Hahnemann que atribuía a menor dose possível de drogas através de diluições e dinamizações. No ano

de 1803, no mesmo país onde Hahnemann nasceu, Serturmer (1783 - 1841) consegue extrair a morfina do ópio (*Papaver somniferum* L.). (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2011).

No Século seguinte, novos estudos foram realizados, principalmente no âmbito químico, com a síntese da ureia em 1828 por Friedrich Wöhler; e também um novo método de síntese de hidrocarbonetos e cetonas foi publicado por Friedel (1877); a indústria de corantes teve o primeiro composto sintético, a malveína, sintetizada por W. H. Perkin (1856); Justus Von Liebig (1832) sintetiza o hidrato de cloral; no mesmo Século há relatos de síntese do primeiro alcaloide (1886), do benzeno e da novocaína/procaína (1899) (DIAS, 2005).

Contudo, os Séculos XVIII e XIX são marcados pelo desenvolvimento da química medicinal. O isolamento da salicilina da casca do salgueiro, a morfina extraída do ópio, a digoxina e digitoxina isoladas da *Digitalis* sp., e outras substâncias, são exemplos de substâncias químicas contendo ativos a partir de plantas medicinais (SAAD *et al.*, 2009; DIAS, 2005). Destacam-se ainda: a atropina extraída da beladona (*Atropa belladonna* L.), o quinino isolado da *Cinchona* sp., a salicina da espireia (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), a emetina da ipecacuanha (*Psychotria ipecacuanha* Mull) e a cocaína, obtida das folhas de coca (*Erythroxylum coca* Lam.) (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2011).

Na última década do Século XIX, em Portugal, a Indústria Farmacêutica desenvolveu-se rapidamente e disciplinas como Botânica criptogâmica,

Bacteriologia e Química biológica, começaram a se difundirem no meio acadêmico (DIAS, 2005).

A Medicina Antroposófica (MA) – “abordagem médico-terapêutica complementar, de base vitalista, cujo modelo de atenção está organizado de maneira transdisciplinar, buscando a integridade do cuidado em saúde” (BRASIL, 2006) – emerge durante o séc. XX e as plantas medicinais têm um grande destaque como matérias-primas. Com 183 espécies de plantas medicinais brasileiras, a “Farmacopeia Verde” foi a 1ª Farmacopeia Brasileira a ser publicada no ano de 1926. Em contrapartida, devido à introdução da indústria de quimiossíntese farmacêutica, a área de plantas medicinais sofreu um grande declínio. Porém, a busca de novas moléculas com atividade biológica aliada à valorização da Flora, permitiu uma nova perspectiva para os estudos com plantas medicinais (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2011).

De acordo com o estudo de Luz (2005), novos tratamentos surgem por volta dos anos 60, sendo apoiados pelo avanço do movimento social urbano, a *contracultura*. Conforme a autora, as medicinas populares tornaram-se importantes historicamente, tanto no Brasil quanto em outros países latino-americanos, com o intuito de valorizar as ervas, os minerais e animais como bases terapêuticas.

Ao final do Séc. XX, os ensaios clínicos, estudos *in vivo* (animais), estudos de casos e usos tradicionais de produtos que possuam origem vegetal, são revisados por uma “Comissão da Agência Federal de Saúde da Alemanha” (*Bundesgesundheitskommission* (BGK) em alemão). São considerados



indicadores como: pureza, composição química, identificação, ações farmacológicas e terapêuticas, dosagens, contraindicações e efeitos colaterais de produtos vegetais, com as quais fazem parte aproximadamente 400 monografias publicadas pela Comissão (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2011).

Devienne, Raddi e Pozetti (2004) descrevem que nas últimas décadas, as pesquisas com plantas medicinais encontram-se em pleno desenvolvimento, especialmente àquelas com atividade antitumoral, devido aos diversos princípios químicos com diferentes atividades biológicas, concomitantemente ao grande benefício na economia de países em desenvolvimento. De acordo com os autores, as drogas vegetais promissoras do Século XXI, com atividade antitumoral, são: Vinca (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don), derivados da podofilotoxina adquiridos de rizomas de *Podophyllum peltatum* L., e *P. hexandrum* Royle, os derivados da camptotecina oriundos de *Camptotheca acuminata* Decne, além de outros compostos como o taxol (*Taxus brevifolia* Nutt.), o docetaxol (*Taxus baccata* L.) o lapachol e a beta-lapachona (*Tabebuia heptaphylla* (Vell.) Toledo).

## **1.2 Legislações Brasileiras**

As definições de medicamentos fitoterápicos e de preparações fitoterápicas sofreram mudanças no decorrer do tempo de acordo com as Legislações. O Quadro 1 indica as principais Legislações e as denominações de medicamento fitoterápico, espécie vegetal, planta medicinal, fitocomplexo e Produto Tradicional Fitoterápico.



<b>Quadro 1 - Definições de medicamentos fitoterápicos e de preparações fitoterápicas de acordo com</b>	
<b>Resolução</b>	<b>Definição</b>
RDC 17/00	<b>Medicamento fitoterápico</b> é o medicamento farmacêutico que tenha sido gerado a partir de matérias-primas adequadas, onde a aplicação é exclusiva de matérias-primas vegetais, possuindo finalidade terapêutica ou diagnóstica. A resolução cita que o medicamento fitoterápico caracteriza-se pela ausência de riscos do uso, e considerando ainda, a reprodutibilidade e a constância de sua qualidade. O medicamento fitoterápico é aquele que contém em sua composição, substâncias ativas isoladas ou em associação com extratos vegetais. A mesma deliberação define ainda o medicamento fitoterápico tradicional e medicamento fitoterápico similar (BRASIL, 2000).
RDC 10/10 RDC 13/13	Posteriormente revogada pela <b>RDC nº 26 de 13 de maio de 2014</b> , que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, sobretudo a RDC nº 13 de 2010 sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos, objetiva a regulamentação de droga vegetal e planta medicinal. A espécie vegetal que seja utilizada para propósitos terapêuticos e não cultivada, é denominada planta medicinal. Para tanto, <b>droga vegetal</b> possui como origem a planta medicinal ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, com finalidade terapêutica, após processos de coleta ou colheita, estabilização, secagem, podendo ser utilizada em forma de extrato (BRASIL, 2010a) ou pulverizada (BRASIL, 2013).
RDC 13/13	Determina que o produto adquirido exclusivamente de matérias-primas vegetais onde a duração da qualidade com base na tradicionalidade de uso, será denominado produto fitoterápico tradicional (BRASIL, 2013).
RDC 14/10	No que diz respeito ao Art. 1, possui como objetivo decretar os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos. § 1º São considerados <b>medicamentos fitoterápicos</b> os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos científicos e documentação tecnocientífica ou evidências clínicas. § 2º Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e segurança, bem como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. § 3º Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais. <b>Fitocomplexo</b> : substâncias originadas no metabolismo primário e/ou secundário responsáveis pela produção de compostos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados (BRASIL, 2010b).

**Quadro 1 - Definições de medicamentos fitoterápicos e de preparações fitoterápicas de acordo com**

<b>Resolução</b>	<b>Definição</b>
RDC 26/14	Atualmente o que está em vigor, é a RDC nº 26 de 13 de maio de 2014 que, dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. De acordo com o objetivo é distinguir e definir o Medicamento Fitoterápico (MF) e o Produto Tradicional Fitoterápico (PTF) e como estabelecer os requisitos mínimos para registro e renovação de registro para ambos.  Medicamento Fitoterápico e Produto Tradicional Fitoterápico necessitam de comprovação de eficácia e segurança, assim a constatação do MF será por meio de estudos clínicos e dos PTF pelo teste de estabilidade físico-química e análise técnico-científica. Contudo, as duas categorias deverão apresentar requisitos de qualidade e eficácia e possuírem Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF) (BRASIL, 2014).
Guia de orientação para registro de MP e registro e notificação de PTF	Foi definido o termo “chá medicinal”- droga vegetal preparada por meio de infusão, com finalidade terapêutica, possuindo fins medicinais. Anteriormente essa era a definição para “droga vegetal” (BRASIL, 2014b).

RDC 66/14	Com o intuito de maiores informações, a ANVISA, publicou a RDC nº 66/14, que t acompanhar o folheto informativo do Produto Tradicional Fitoterápico, comp (BRASIL, 2014c).
-----------	--

### 1.3 Políticas Públicas em Plantas Medicinais e Fitoterápicos

Enfatiza-se no trabalho de TORRES *et al.* (2005), a importância que a Fitoterapia possui, paralela à aceitação pela população, sendo, portanto empregada em programas de atenção primária à saúde, pois detêm a eficácia e atende às pessoas com baixo nível econômico.

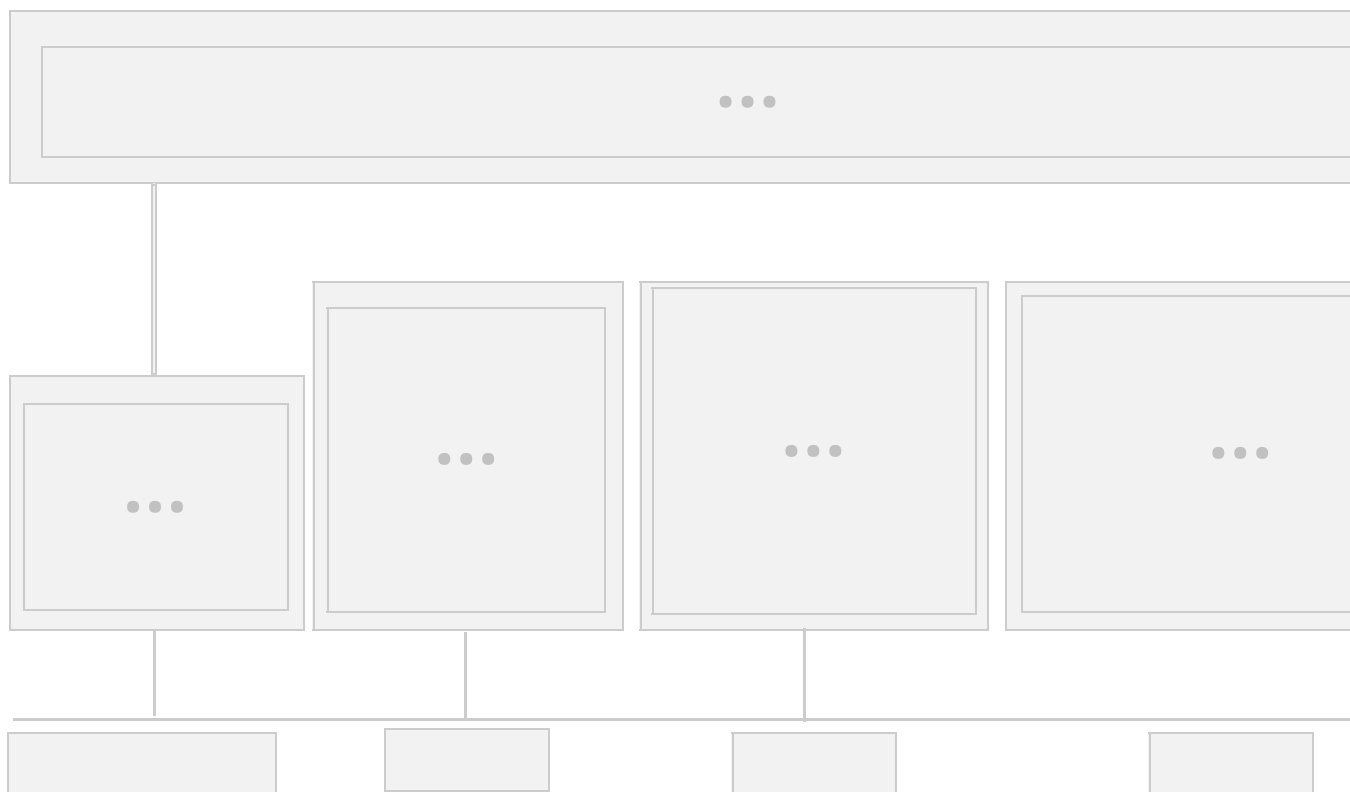
A forte influência de práticas para a promoção de saúde vindas do Oriente possibilitou o conhecimento e orientou para uma base na formulação de políticas da Organização Mundial de Saúde (OMS) (AMORIM, 2012).

Relatam-se também importantes questões relacionadas à utilização de plantas medicinais, tais como: o resgate dos saberes populares, a preservação da Biodiversidade, a promoção da Agroecologia, assim como o desenvolvimento social e a educação ambiental (ANTONIO, TESSER & MORETTI-PIRES, 2014).

Contudo, a partir da década de 80 houve o fortalecimento e consolidação da fitoterapia no SUS, principalmente devido ao crescimento dos interesses da população em tratamentos alternativos e também nas recomendações das leis. Políticas, resoluções, portarias, programas e relatórios são elaborados com o intuito de organizar as informações disponibilizadas para a população. Deste modo, destacam-se as seguintes atividades (Figura 1):



**Figura 1 – Políticas Públicas em Plantas Medicinais e Fitoterápicos**



**Figura 1 – Políticas Públicas em Plantas Medicinais e Fitoterápicos**



**Figura 1 – Políticas Públicas em Plantas Medicinais e Fitoterápicos**





Em 2008, é sancionada a Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008, que aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, pelos Ministérios: da Saúde, da Casa da Presidência da República, da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, da Ciência e Tecnologia, da Cultura, do Desenvolvimento Agrário, do Desenvolvimento Social e Combate à Fome, do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, da Integração Nacional e do Meio Ambiente (BRASIL, 2008).

Entre seus objetivos destacam-se a inserção de plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no SUS, garantindo o acesso da população aos medicamentos com segurança, eficácia e qualidade; e a promoção e o reconhecimento das práticas populares e tradicionais acerca do uso de plantas medicinais e remédios caseiros. Através do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, consideram-se imprescindíveis as seguintes ações: valorização e preservação do conhecimento tradicional associado de comunidades tradicionais, ribeirinhas e indígenas, manejo sustentável da biodiversidade brasileira, inclusão social e regional e desenvolvimento industrial e tecnológico (BRASIL, 2008).

Em 2010, através da Portaria nº 1.102, de 12 de maio de 2010, o Ministério da Saúde constitui a COMAFITO - Comissão Técnica e Multidisciplinar da elaboração e atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais (RENAPLAM) e da Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAFITO). O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos é responsável pela coordenação da COMAFITO, possuindo como representantes

14 membros divididos entre o Ministério da Saúde, a Sociedade científica e as Universidades (BRASIL, 2010c).

Devido à importância do crescimento da oferta de fitoterápicos e de plantas medicinais no SUS, fica estabelecida a Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010, que institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde, sob gestão do Estado, Distrito Federal ou do Município. De acordo com o parágrafo primeiro da Portaria, a Farmácia Viva deve desempenhar todas as etapas de produção do fitoterápico, desde o cultivo até a manipulação e dispensação das fórmulas magistrais (BRASIL, 2010c).

No mesmo ano, através da Portaria nº 1.102, de 12 de maio de 2010, o Ministério da Saúde constitui a COMAFITO - Comissão Técnica e Multidisciplinar da elaboração e atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais (RENAPLAM) e da Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAFITO). O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos são responsáveis pela coordenação da COMAFITO, possuindo como representantes 14 membros divididos entre o Ministério da Saúde, a Sociedade científica e as Universidades (BRASIL, 2010d).

Dentro desse contexto, a espécie *Casearia sylvestris* – nativa da Flora Brasileira – é utilizada pela população como planta medicinal há muito tempo, e a mesma apresenta distribuição em quase todo o território nacional (MARQUETE & MANSANO, 2013). De acordo com estudos recentes, *C. sylvestris* possui diversas atividades biológicas, entretanto, as atividades anti-herpes I e II, e antitumoral vem sendo testada em diversas linhagens celulares (FERREIRA *et al.*, 2010).

A espécie *C. sylvestris* é citada na “Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS” (RENISUS), onde constam 71 espécies que possam atender às doenças com maior incidência no Brasil. Através da divulgação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) do Ministério da Saúde (MS), a lista possui a finalidade de nortear estudos e pesquisas no âmbito nacional, auxiliando a elaboração da relação de fitoterápicos que possam ser disponibilizados para a população, priorizando a segurança e a eficácia no tratamento de doenças. Possui como função o auxílio das ações de outros Programas participantes, a saber: Ministério da Casa Civil, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Ministério da Cultura, Ministério do Desenvolvimento Agrário, Ministério do Desenvolvimento Social e Combate a Fome, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, Ministério da Ciência e Tecnologia, Ministério da Integração Social e Ministério do Meio Ambiente (BRASIL, 2009).

A compilação de resultados de estudos sobre *C. sylvestris* torna-se muito relevante, já que esta planta tem sido alvo de investigações científicas nos âmbitos químico, biológico, farmacológico e toxicológico.

Atualmente, apenas dois fitoterápicos derivados de plantas medicinais disponíveis na RENISUS são oferecidos à população, o primeiro utilizado para o tratamento de gastrite e úlceras (espinheira santa - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek), e o segundo para tosses e gripes (guaco - *Mikania glomerata* Spreng.). 12 Estados oferecem medicamentos fitoterápicos na assistência farmacêutica do SUS. De acordo com o MS, o Programa poderá estimular

outros Estados a proporcionar o serviço contendo esse tipo de medicamento (BRASIL, 2009).

A relação da quantidade de espécies por família listadas no RENISUS é composta por 39 famílias de espécies vegetais, entre elas destacam-se: Asteraceae (*Artemisia absinthium*, *Baccharis trimera*, *Bidens pilosa*, *Calendula officinalis*, *Chamomilla recutita* = *Matricaria chamomilla* = *Matricaria recutita*, *Cynara scolymus*, *Mikania* spp\* (*M. glomerata* ou *M. laevigata*), *Solidago microglossa*, *Tagetes minuta*, *Vernonia condensata*, *Vernonia* spp\* (*V. ruficoma* ou *V. polyanthes*), Fabaceae (*Apuleia ferre* = *Caesalpinia ferrea*\*, *Bauhinia* spp\* (*B. affinis*, *B. forticata* ou *B. variegata*), *Copaifera* spp\*, *Dalbergia subcymosa*, *Erythrina mulungu*, *Glycine max*, *Stryphnodendron adstringens* = *Stryphnodendron barbatiman*, *Trifolium pratense*), Lamiaceae (*Lamium album*, *Mentha pulegium*, *Mentha* spp\* (*M. crispa*, *M. piperita* ou *M. villosa*), *Ocimum gratissimum*, *Plectranthus barbatus* = *Coleus barbatus*), Myrtaceae (*Eucalyptus globulus*, *Eugenia uniflora* ou *Myrtus brasiliiana*\*, *Syzygium* spp\* (*S. jambolanum* ou *S. cumini*), *Psidium guajava*), Zingiberaceae (*Alpinia* spp\* (*A. zerumbet* ou *A. speciosa*), *Curcuma longa*, *Zingiber officinale*) e Salicaceae (*Casearia sylvestris*, *Salix alba*) (Gráfico 1).



## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo geral revisar na literatura informações sobre botânica, química, etnofarmacologia, farmacologia, toxicologia, ensaios clínicos e depósito de patentes sobre a espécie *Casearia sylvestris* e verificar se as informações existentes dão suporte ao uso dessa planta no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Destacam-se como objetivos específicos para o desenvolvimento do trabalho:

- Descrever e relacionar os componentes químicos, as atividades farmacológicas/biológicas, as atividades etnofarmacológicas, a toxicologia e os ensaios clínicos da espécie *C. sylvestris* de acordo com trabalhos científicos publicados;
- Pesquisar e descrever a importância desta espécie no SUS;
- Avaliar e discutir a importância da espécie na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS - RENISUS;
- Produzir ao final desse trabalho uma Monografia sobre a espécie *C. sylvestris* e publicá-la na Revista FITOS.

### 3. METODOLOGIA

A pesquisa referida possui caráter de revisão bibliográfica e exploratória de abordagem qualitativa e fundamentada na discussão de uma espécie nativa brasileira. Para tanto, a contestação do tema teve como base principal o referencial teórico descrito em artigos científicos e periódicos, publicados nos últimos 25 anos (1990-2015), e também excepcionalmente, o trabalho de Absy & Scavone (1973).

Para o estudo foram pesquisados materiais de fonte secundária nas bases de dados: *Science Direct*, *Bireme*, *Europe PubMed*, *SciFinder* e *SciELO*, nos idiomas inglês, português e espanhol, coletados entre os meses de julho e outubro de 2015. As buscas de artigos foram pesquisadas de acordo com as seguintes palavras-chaves:

“*Casearia sylvestris*, Plantas medicinais, Salicaceae, Atividades Farmacológicas, Atividades Etnofarmacológicas.”

Buscas adicionais foram realizadas em livros, Leis, Resoluções, Decretos e outras bibliografias que foram citadas de acordo com a utilização.

Os critérios de exclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em outros idiomas, repetidos nas bases de dados, não totalmente disponíveis ou cujo resumo não retratasse a temática referente à revisão.

Realizou-se pesquisa em Banco de Patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) da espécie *C. sylvestris*, contendo como

palavras-chaves: *Casearia sylvestris*, nomes populares e classe casearina, através do endereço eletrônico ([www.inpi.gov.br](http://www.inpi.gov.br)).

Estipulou-se uma padronização dos nomes científicos e autoria das espécies através da Base Tropicos ([www.tropicos.org/](http://www.tropicos.org/)) e também no trabalho de Marquete (2010) para cada planta mencionada no trabalho.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **4.1 Inclusões e Exclusões de Informações**

Foi encontrado um total de 257 artigos por meio da busca com as palavras-chaves: *Casearia sylvestris*; *Casearia* e Salicaceae; *Casearia* e Plantas Medicinais; *Casearia* e Etnofarmacologia; *Casearia* e Toxicidade. Foram selecionados para a revisão 120 artigos que atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Utilizaram-se 50 artigos da base Science Direct, 12 do Scielo e 33 Dissertações ou Teses (Doutorado, Mestrado e Pós-Graduação), além de 25 artigos de outras revistas acadêmicas. Para o estudo foram lidos apenas os artigos selecionados para a elaboração do manuscrito bem como legislações sanitárias da ANVISA, estatísticas de órgãos de toxicovigilância, livros relacionadas com a pesquisa. Após a leitura crítica dos textos selecionados foi realizada a discussão das informações mais relevantes extraídas.



Há cinco depósitos de patentes da planta no INPI, sendo duas indeferidas (PI 0900645-1 A2, PI 0306167-1 A2) e três em análise (BR 10 2014 008978 0 A2, PI 0805322-7 A2, PI 0602094-1 A2). A patente BR 10 2014 008978 0 A2 está catalogada com o seguinte estado da técnica: associação sinérgica dos extratos vegetais da *Matricaria recutita*, *Psidium guajava* L. e *Plantago major* L., e opcionalmente da *Casearia sylvestris* Sw., para aplicação tópica, ou sob a forma de biofilme ou na forma farmacêutica sólida, sem a utilização de conservantes. Possui como depositante o Grupo Brasileiro de Pesquisas Especializadas LTDA (BR/SP) – BRAERG. A patente PI 0900645-1 A2 é catalogada como extratos, frações ativas e/ou compostos isolados de *Casearia sylvestris*, formulações farmacêuticas e seus usos, depositada pela Universidade de São Paulo (USP) e pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP); a PI 0306167-1 A2 foi catalogada pelas mesmas instituições para distúrbios do trato gastrointestinal, principalmente no tratamento de úlcera gastroduodenal, sendo que apresenta ação citoprotetora; a PI 0805322-7 A2 está relacionada pelas formulações contendo ação citomoduladora dos diterpenos clerodânicos, através da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho e Universidade Federal do Ceará (UFC). Depositada pelos pesquisadores da Universidade de Campinas (UNICAMP), a PI 0602094-1 A2 refere-se a uma composição medicamentosa fitoterápica e uma composição medicamentosa homeopática ao tratamento de herpes labial de *C. sylvestris* (Quadro 2).

Quadro 2: Patentes com <i>C. sylvestris</i>					
Nº do pedido	Depósito (data)	Título	País depositante	Nome do depositante	Estado
BR 10 2014 008978 0 A2	14/04/2014	Composição medicamentosa com ação antibiótica, anti-inflamatória e cicatrizante	Brasil	BRAERG - Grupo Brasileiro de Pesquisas Especializadas LTDA (BR/SP)	Associação de extratos de <i>Matricaria</i> , <i>Psidium</i> , <i>Plantago</i> opcionalmente com <i>sylvestris</i> aplicação na forma farmacêutica sem adjuvantes de cor
PI 0900645-1 A2	11/03/2009	Extratos, frações ativas e/ou compostos isolados de <i>Casearia sylvestris</i> , formulações farmacêuticas e seus usos.	Brasil	Universidade de São Paulo - USP (BR/SP) / Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (BR/SP) / Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho-UNESP (BR/SP)	Extratos, frações compostas
PI 0805322-7 A2	28/11/2008	Compostos com ação citomoduladora, formulações contendo os mesmos e processo para sua preparação.	Brasil	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (BR/SP) / Universidade Federal do Ceará - UFC (BR/CE)	Composição derivada

Quadro 2: Patentes da <i>C. sylvestris</i>					
Nº do pedido	Depósito (data)	Título	País depositante	Nome do depositante	Estado
PI 0602094-1 A2	25/05/2006	Composição medicamentosa a base de <i>Casearia sylvestris</i> e uso de composição medicamentosa a base de <i>Casearia sylvestris</i> .	Brasil	Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (BR/SP)	Uma composição medicamentosa a base de <i>Casearia sylvestris</i> para o tratamento de doenças

PI 0306167-1 A2	18/12/2003	Processo de obtenção de extratos de <i>Casearia sylvestris</i> , processos de obtenção de frações ativas, extratos, frações ativas, uso de extratos e frações ativas, composição, unidade de dosagem, método para prevenir, tratar, combater ou suspender distúrbios gastrintestinais, medicamento e princípio ativo.	Brasil	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (BR/SP) / Universidade de São Paulo (BR/SP) / Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP (BR/SP)	Droga útil para o tratamento de distúrbios gastrintestinais no tratamento de gastroduodenite. Apresenta ação anti-inflamatória e age tanto no trato gastrintestinal como modo de ação seletiva, sendo seletiva para a ação.
--------------------	------------	---	--------	--	---

## 4.2 Informações Botânicas

### 4.2.1 Posicionamento taxonômico e caracteres morfológicos do gênero *Casearia*

O gênero *Casearia* pertencia à família Flacourtiaceae, porém Stevens, que utilizou dados filogenéticos, considerou Flacourtiaceae como sinônimo de Salicaceae (STEVENS, 2001). A família Flacourtiaceae foi desmembrada em outras famílias e no presente momento, o gênero *Casearia* está agora inserido em Salicaceae na ordem Malpighiales (APG II, 2003; APG III, 2009). Como característica importante dessa família destacam-se as flores apétalas e ausência de dentes salicídeos nas folhas (STEVENS, 2001). No Brasil, a família possui 48 espécies, sendo 24 endêmicas e que estão presentes em diferentes ecossistemas, inclusive em áreas antrópicas (MARQUETE e MANSANO, 2010).

As espécies de *Casearia* são árvores, arbustos e subarbustos lenhosos, e o tronco pode apresentar a textura da casca de lisa a fissurada; as folhas são alternas e possuem pontos translúcidos que podem ser indicativos da presença de glândulas; as inflorescências são do tipo umbela, fascículo ou glomérulo, com flores normalmente muito pequenas, que possuem cinco sépalas, apétalas, androceu com oito a 25 estames, os filetes são filiformes, livres e as anteras, alongadas e globosas; o gineceu apresenta ovário séssil e o estilete pode ser inteiro a trifido, o estigma pode ser inteiro ou trilobado a trilobulado. O fruto é do tipo cápsula, com deiscência loculicida e as sementes podem ter arilo ou não (MARQUETE, 2010).

#### 4.2.2 *Casearia sylvestris*

*Casearia sylvestris* é uma planta nativa comum em zonas tropicas e subtropicais da América do Norte e do Sul. No Brasil estendem-se entre as cinco regiões, possuindo um crescimento maior no Estado do Amazonas. É um arbusto, subarbusto ou árvore entre 3 a 4 metros de altura, caracterizada por possuir tronco pequeno de coloração pardo-escuro (ALONSO, 2007). Nas folhas são encontrados pontos e traços translúcidos, consideradas estruturas secretoras contendo óleos essenciais (MARQUETE, 2010; GODOI, 2013). As Figuras 1 – 6 ilustram a planta *C. sylvestris*, assim como seu caule, folhas, ramos e inflorescências.

Popularmente conhecida como guaçatonga (Alonso, 2007; Giombeli, 2007; Mardegan, 2007; Backes, 2010; Ferreira *et al.*, 2011; Silva, 2012; Godoi, 2013; Araújo *et al.*, 2014) erva-de-lagarto, erva-de-bugre, bugre-branco, vasitonga, chá-do-fraile (ALONSO, 2007), a *Casearia sylvestris*, de interesse nesse estudo, é uma planta medicinal que oferece vários usos medicinais: antiulcerosa (BASILE *et al.*, 1990; DOS SANTOS, 2008; FIALHO *et al.*, 2010), anti-inflamatória (ESTEVES *et al.*, 2005; SOUZA, 2010; BENTO, 2013; DE CAMPOS *et al.*, 2015; GUSMAN *et al.*, 2015), antimicrobiana (Schneider; Moura; Colpo & Flach, 2006; Tresoldi, 2008; Güntzel, 2008; Weckwerth *et al.*, 2008; Gonçalves, 2012; Silva, 2012; Bento, 2013; Godoi, 2013), diurética, antisséptica, cicatrizante, depurativa do sangue, anestésica tópica, anti-herpética (ALONSO, 2007) e possuindo efetividade contra linhagens de

células tumorais (Itokawa; Takeya; Hitotsuyanagi & Morita, 1999; De Mesquita *et al.*, 2005; Da Silva; Chaar; Figueiredo & Yano, 2008; Guil-Guerrero & Campra, 2009; Dos Santos *et al.*, 2010; Ferreira *et al.*, 2010; Dos Santos, 2013; Felipe *et al.*, 2014), sendo essa última atividade farmacológica, o principal foco do trabalho.

Em sua composição química destacam-se os diterpenos clerodânicos (casearinas), geralmente extraídos do extrato etanólico das folhas, que são característicos no gênero *Casearia* e servem como marcadores quimiotaxonômicos para o táxon *Casearia*. De acordo com a literatura, há uma possível ação desses compostos direcionados para as células tumorais, observando-se a atividade citotóxica em ratos (testes *in vivo* e *in vitro*) (DOS SANTOS, 2012). Outras classes foram elucidadas como monoterpenos e sesquiterpenos obtidos do óleo essencial das folhas e flores (Aguilar, 2013; Bou *et al.*, 2013; Silva *et al.* [2004?]; Güntzel, 2008; Sousa *et al.*, 2007; Spandre, 2010; Da Silva; Chaar; Figueiredo & Yano, 2008; Tininis *et al.*, 2006; Schneider; Moura; Colpo & Flach, 2006; Thomas, 2014), além de triterpenoides, saponinas, taninos, alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, antocianosídeos e polissacarídeos (ALONSO, 2007). Contudo, de acordo com as referências, existem poucos trabalhos que mencionem o perfil químico e os efeitos terapêuticos do óleo essencial de *C. sylvestris*.

Figura 2: Troncos e ramos de *C. sylvestris*



Figura 2A

Figura 2B

Figuras 2A e 2B: *C. sylvestris*, destaque para os troncos

Fonte: F. Pereira





Figura 2C

Figuras 2C: *C. sylvestris*, destaque para os ramos

Fonte: F. Pereira

Figura 3: Ramo, folhas e inflorescências de *C. sylvestris*



Figura 3A



Figura 3B



Figura 3C

Figura 3A: Ramo com diferenças nos tamanhos das folhas;  
Figura 3B: Folhas, regiões proximal (P), mediana (M) e distal (D);  
Figura 3C: Inflorescências de *C. sylvestris*.  
Fonte: F. Pereira

#### **4.2.3 Distribuição geográfica e habitat**

De acordo com o trabalho de Marquete & Mansano (2010), a espécie é encontrada no México, em outros países da América Central e na maioria dos países da América do Sul. No Brasil, ocorre em todos os Estados, em diferentes formações vegetacionais, com maiores variações morfológicas com relação à forma da lâmina foliar.

A espécie está presente na mata pluvial, em vegetação secundária, mata higrófila secundária, floresta estacional semidecidual, savanas e também em florestas ombrófilas mistas, contudo, pode ser facilmente encontrada em áreas degradadas, possuindo grande adaptação ao meio (MARQUETE e VAZ, 2007).

#### **4.3 Informações sobre etnofarmacologia**

Com base em trabalhos publicados, o decocto das folhas de *C. sylvestris* é popularmente utilizado para o controle do colesterol (DORIGONI *et al.*, 2001), o xarope e o decocto das folhas como diurética, o infuso e o decocto das folhas como emagrecedora, o infuso das folhas para o tratamento de problemas circulatórios, para o coração e controle da pressão arterial. Há relatos do uso da tintura das folhas da Guaçatonga contra picadas de insetos (TOMAZI *et al.*,

2014) e a utilização do chá das folhas contra picada de cobra (GARLET e IRGANG, 2001; COELHO, DE PAULA e ESPÍNDOLA, 2009).

Mencionam-se em outras publicações atividades etnofarmacológicas como antiulcerosa (ALONSO, 2007), depurativa do sangue e para diminuição da febre (DE SOUZA e FELFILI, 2006; BALDAUF; KUBO; SILVA e IRGANG, 2009), portanto não há informações da forma de uso para as atividades mencionadas.

Na Colômbia emprega-se o decocto dos ramos e de folhas frescas de *C. sylvestris* em feridas e cortes. Há informações sobre o uso da decocção das folhas no Paraguai para o tratamento de reumatismo, eczemas e da sarna. No Brasil, utilizam-se as folhas e raízes da planta como antiparasitário e para o tratamento da sífilis. Além disso, em alguns estados brasileiros a espécie é usada como afrodisíaco (ALONSO, 2007). Outras atividades etnofarmacológicas da planta estão mencionadas no Quadro 3.

Quadro 3: Atividades etnofarmacológicas atribuídas à *Casearia sylvestris*.

Parte utilizada da planta	Etnofarmacologia/Usos populares	Formas de uso	Administração (vias)	
Folhas	Antiespasmódico (nativos)	n.i.	n.i.	
	Tônico			
	Colesterol	Decocto	Oral	
Infuso				
n.i.		n.i.	n.i.	
Casca	Picada de cobra	Chá	oral	
		Decocto		
		n.i.	n.i.	
		Decocto ou Infuso	oral	
n.i.	Picada de cobra, antimicrobiana	n.i.	n.i.	
Folhas	Contra picada de inseto	Tintura	tópica	
	Emagrecedora	Infuso	oral	
		Decocto		
n.i.				

n.i. = não informado.

Quadro 3: Atividades etnofarmacológicas atribuídas à *Casearia sylvestris*.

Parte utilizada da planta	Etnofarmacologia/Usos populares	Formas de uso	Administração (vias)	
Folhas	Emagrecedora	Infuso	oral	
		Decocto		
		n.i.		
n.i.		n.i.	n.i.	
Folhas	Anorexígena e hipolipidêmica	Infusão/suco ou sumo	oral	
	Diurético	n.i.	n.i.	
		n.i.		

		Xarope	oral	
		Decocto		
Folhas e casca do caule	Depurativo do sangue	n.i.	n.i.	ROD
n.i.		n.i.	n.i.	DE C
Folhas	Anemia	Chá	oral	MC
	Baixa da imunidade			

n.i. = não informado.

Quadro 3: Atividades etnofarmacológicas atribuídas à *Casearia sylvestris*.

Parte utilizada da planta	Etnofarmacologia/Usos populares	Formas de uso	Administração (vias)		
Folhas	Febre	n.i.	n.i.		
Folhas e casca do caule		Decocto ou Infuso	oral	ROD	
Casca		n.i.	n.i.		
n.i.					
Folhas	Tosse, gripe e resfriados	Xarope	oral	VE	
	Inchaço das pernas			Lavagem externa	tópica
				Sífilis	n.i.
Folhas e raízes					

n.i. = não informado.

Quadro 3: Atividades etnofarmacológicas atribuídas à *Casearia sylvestris*.

Parte utilizada da planta	Etnofarmacologia/Usos populares	Formas de uso	Administração (vias)	
Folhas	Normalizadora da pressão arterial	n.i.	n.i.	VE
n.i.		Infuso	oral	
Folhas	Anti-herpes	n.i.	n.i.	
Casca				
Folhas e casca do caule	Antidiarreica			ROD
Folhas	Cicatrizante			
n.i.				DE
Folhas	Contra má circulação do sangue			Infuso
		n.i.	n.i.	

n.i. = não informado.

Quadro 3: Atividades etnofarmacológicas atribuídas à *Casearia sylvestris*.

Parte utilizada da planta	Etnofarmacologia/Usos populares	Formas de uso	Administração (vias)	
Folhas	Reumatismos	n.i.	n.i.	VE
		Decocto	oral	
n.i.	Antisséptico	n.i.	n.i.	DE
	Anestésico local e fungicida			
	Eczemas e tratamento da sarna			
Ramos	Tratamento de feridas e cortes	Decocto	oral	
	Antiulcerosa			

Folhas e raízes	Antiparasitário; afrodisíaco			
Folhas	Problemas da coluna e da pele; cicatrizante; digestiva; para alergias e contra coceiras; utilizada na bebida local (chimarrão) como aromatizante	n.i.	n.i.	VE
	Anti-inflamatória; analgésica			
	Diabetes e problemas do coração	Infuso	oral	

n.i. = não informado.

Quadro 3: Atividades etnofarmacológicas atribuídas à *Casearia sylvestris*.

Parte utilizada da planta	Etnofarmacologia/Usos populares	Formas de uso	Administração (vias)	
Folhas e casca do caule	Antirreumática; aplicações nas afecções da pele	n.i.	n.i.	ROD
	Pneumonia; afecções do fígado e contra flores brancas			VE
n.i.	Doenças infecciosas e cutâneas			n.i.
	Antimicrobiana	C		
	Utilizada pelos agricultores/pecuaristas para a tristeza do gado			

n.i. = não informado.

#### 4.4 Principais compostos identificados em *C. sylvestris*

Os trabalhos fitoquímicos realizados com a espécie apontam para uma grande variedade de componentes químicos originários do metabolismo especial, como destaque para os diterpenos clerodânicos (casearinas, Figuras 7-12), (Itokawa *et al.*, 1990; Itokawa; Takeya; Hitotsuyanagi & Morita, 1999; Oberlies *et al.*, 2002; Ferreira, 2006; Dos Santos *et al.*, 2007; Dos Santos, 2008; Carvalho; Santos & Cavalheiro, 2009; De Oliveira *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009; Wang; Ali; Li & Khan, 2009; Dos Santos *et al.*, 2010; Ferreira *et al.*, 2010; Passareli, 2010; Csipak, 2011; Gonçalves, 2012; Prieto, 2012; Felipe, 2014; Ferreira *et al.*, 2014), assim como monoterpenos e sesquiterpenos obtidos de óleo essencial das folhas e flores (Aguilar, 2013; Bou *et al.*, 2013; Silva *et al.* [2004?]; Gützel, 2008; Sousa *et al.*, 2007; Spandre, 2010; Da Silva; Char; Figueiredo & Yano, 2008; Tininis *et al.*, 2006; Schneider; Moura; Colpo & Flach, 2006; Thomas, 2014). Há também informações sobre monoterpenos e sesquiterpenos oriundos do extrato etanólico das folhas (BECKER, 2008); da extração com fluido supercrítico (BENELLI; AZEVEDO; PEDROSA & FERREIRA, 2013); e do fracionamento da fração diclorometano por Cromatografia em Fase Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) (AMENI, 2015).



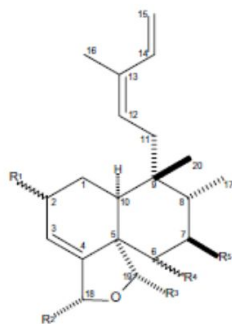


Figura 4: Fórmula estrutural genérica de diterpeno clerodânico (FERREIRA *et al.*, 2011).

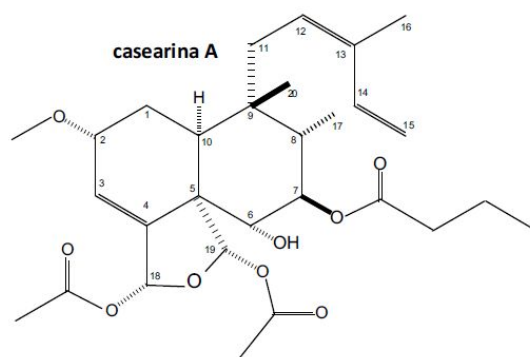


Figura 5: Fórmula estrutural da Casearina A (DOS SANTOS, 2008).

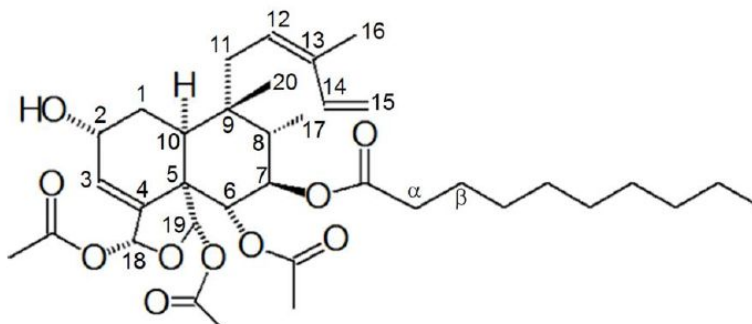


Figura 6: Fórmula estrutural da Casearina C (FELIPE, 2014).

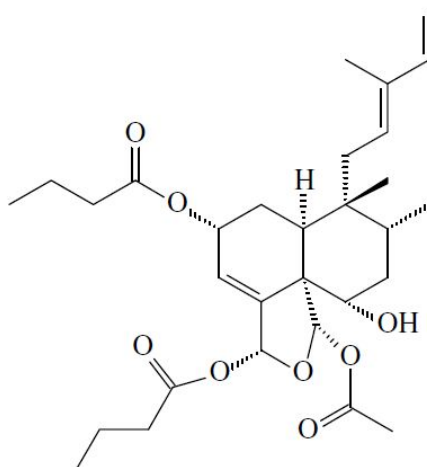


Figura 7: Fórmula estrutural da Casearina X (PASSARELI, 2010).

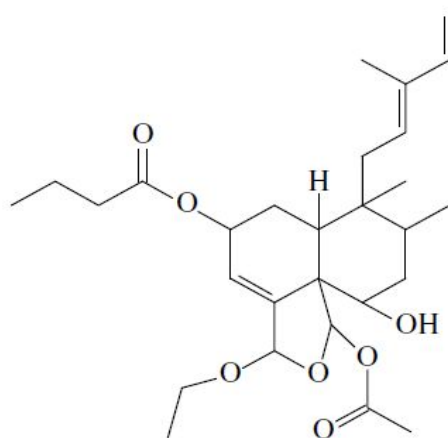


Figura 8: Fórmula estrutural da Casearina Z (PASSARELI, 2010).

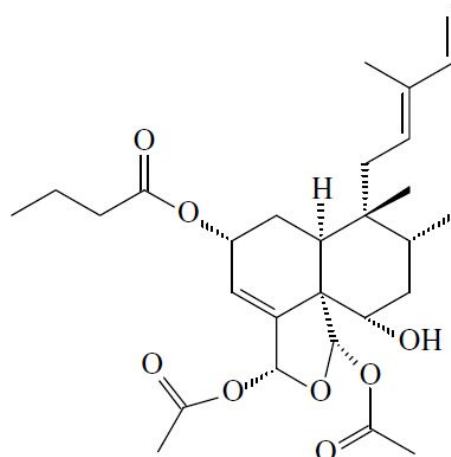


Figura 9: Fórmula estrutural da Caseargreina F (PASSARELI, 2010).

Outros metabólitos especiais foram identificados, tendo como base testes gerais de identificação e incluem: monossacarídeos e poliois (BENTO, 2013), cumarinas, alcaloides, saponinas, quinonas e glicosídeos cardiotônicos (GÜNTZEL, 2008), flavonoides (SANTOS, 2012; GÜNTZEL, 2008; BRANT *et al.*, 2014; AMENI, 2015), polifenóis (MARINO *et al.*, 2009), taninos (GÜNTZEL, 2008; MARINO *et al.*, 2009; DA SILVA; CHAAR & YANO, 2009), lignanas e neolignanas (WANG; ALI; LI & KHAN, 2010) e ácidos graxos (AMENI, 2015). A composição química de *C. sylvestris* conhecida até o presente está descrita na Tabela 3. Com base no levantamento fitoquímico para a espécie *C. sylvestris*, fica evidente que os marcadores químicos são os diterpenos clerodânicos, chamados de casearinas. Do total de substâncias isoladas (Quadro 4), 31 representam diferentes estruturas desse tipo de diterpeno. Assim, um controle químico de extratos, partições e frações semi-purificadas pode ser proposto

com base na análise, identificação e quantificação dessas substâncias, por exemplo, casearina A.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
casearina A	Diterpenos clerodânicos	Extrato etanólico das folhas
casearinas A - R, casearinas Aa, Ab, Ac, Da		
casearinas A – T		Óleo essencial das folhas
casearina B		Extrato etanólico das folhas
		Extrato hexânico de folhas e flores
		NM
		Cromatografia em camada delgada
casearina C		Extrato etanólico das folhas
		Extrato bruto etanólico e na fração clorofórmica (f-CHCl <sub>3</sub> )

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
casearina D	Diterpenos clerodânicos	Extrato etanólico das folhas
		NM
casearina E		Extrato etanólico das folhas

casearina F		NM
casearina H		
casearina J		Extrato etanólico das folhas
casearina L		Extrato metanólico das folhas

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
casearina O	Diterpenos clerodânicos	Extrato etanólico das folhas
casearina U		NM
casearina X		Extrato etanólico das folhas
		Extrato hexânicos de folhas e flores; Extrato acetato de etila:hexano:isopropanol de folhas e flores
		Cromatografia em camada delgada

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
casearina Z	Diterpenos clerodânicos	Extrato etanólico das folhas
caseargrewiina F		
		Extrato hexânicos de folhas e flores; Extrato acetato de etila:hexano:isopropanol de folhas e flores
		Cromatografia em camada delgada
		NM
casearvestrina A		Extrato metanólico das folhas
casearvestrina B		
casearvestrina C		

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
caseariasídeos A-E	Diterpenos clerodânicos	Extrato metanólico das folhas
2 $\beta$ -metoxi-cleroda-3,13- dien-18-carboxi-15,16-olide 15 $\xi$ -metoxi-cleroda-3,12-dien-18-carboxi-15,16-olide		
casearvestrinas A - C		Óleo essencial das folhas



Caseariaclerodano		
norisoprenóide 9-hidróxi-4-megastimen-3-ona		NM
diterpeno 1b		Extrato etanólico das raízes e da casca do caule
(+) - 15-hidroxi-3-clerodan-2-ona e (-) - ácido hardwickiic		Extrato etanólico das folhas
(-)-ácido hardwickiico		
sylvestrisídeos A e B	Diterpenos <i>ent</i> -kaurane	Extrato metanólico das folhas
sylvestrisídeos C-E	Diterpenos <i>ent</i> -kaurane glicosídeos	
casearialignanas A-F	Neolignanas	Extrato metanólico das folhas

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
$\alpha$ -pineno	Monoterpenos	Óleo volátil das folhas
$\beta$ -pineno		Óleo essencial das folhas
biciclogermacreno e germacreno-D (componentes majoritários), $\alpha$ -copaeno, $\alpha$ -humuleno, $\delta$ -cadineno, (componentes minoritários)	Sesquiterpenos	Óleo essencial das flores
biciclogermacreno (componente majoritário), $\alpha$ -gurjuneno (componente minoritário)	Sesquiterpenos	Óleo essencial das folhas
$\alpha$ -zingibereno		
$\alpha$ -gurjuneno, $\alpha$ -guaieno, $\alpha$ -humuleno, $\alpha$ -bisaboleno, E-cariofileno, E- $\beta$ -farneseno, $\beta$ -elemeno, $\beta$ -chamigreno, $\gamma$ -cadineno, $\delta$ -cadineno, germacreno-D, germacreno-A, valenceno, biciclogermacreno, $\beta$ -eudesmol, epi- $\alpha$ -eudesmol		

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
$\alpha$ -pineno, $\alpha$ -copaeno, $\alpha$ -gurjuneno, $\alpha$ -humuleno, $\alpha$ -bisaboleno, $\beta$ -bourboneno, $\beta$ -elemeno, $\beta$ -cariofileno, $\beta$ -gurjuneno, $\beta$ -bisaboleno, $\gamma$ -elemeno, $\gamma$ -muuroleno, $\gamma$ -cadineno, $\gamma$ -eudesmol, $\delta$ -cadineno, t-cadinol, t-muurolol, linalol, pulegona, eugenol, aromadendreno, allo-aromadendreno, germacreno D, germacreno B, biciclogermacreno, cubebol, elemol, ledol, espatulenol, óxido de cariofileno, globulol, viridiflorol, guaiol, bulnesol, (Z,E)-farnesol	Sesquiterpenos	Óleo essencial das folhas

<p><math>\alpha</math>-bulseneno, <math>\alpha</math>-cadinol, <math>\alpha</math>-cubebeno, <math>\alpha</math>-copaeno, <math>\alpha</math>-gurjuneno, <math>\alpha</math>-guaiano, <math>\alpha</math>-humuleno, epi-<math>\alpha</math>-cadinol, <math>\beta</math>-bourboeno, <math>\beta</math>-elemeno, <math>\beta</math>-gurjuneno, <math>\beta</math>-selineno, <math>\delta</math>-elemeno, <math>\delta</math>-cadineno, <math>\gamma</math>-cadineno, <math>\gamma</math>-muuroleno, ciclosativeno, trans-cariofileno, seicheleno, germacreno D, biciclogermacreno, germacreno A, germacreno B, espatulenol, óxido de cariofileno, epóxido II humuleno, 1-epicubenol, guaiool, cubebol, valenceno, bulsenol, thunbergol</p>		
<p>longifoleno, <math>\beta</math>-selineno, germacreno-D, germacreno-B, <math>\beta</math>-gurjuneno, <math>\gamma</math>-muuruleno, <math>\gamma</math>-gurjuneno, biciclogermacreno, <math>\delta</math>-cadineno</p>		<p>Óleo essencial das folhas</p>

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
<p><math>\beta</math>-cariofileno e <math>\alpha</math>-humuleno</p>	<p>Sesquiterpenos</p>	<p>Extração com fluido supercrítico e Extração de baixa pressão</p>
		<p>Óleo essencial</p>
<p>espatulenol (composto majoritário), ledol</p>		<p>Fracionamento da fração diclorometano (FDM) por CG/MS</p>
<p><math>\alpha</math>-copaeno, <math>\alpha</math>-gurgujeno, <math>\alpha</math>-cariofileno, <math>\alpha</math>-humuleno, <math>\beta</math>-bourboneno, <math>\beta</math>-elemeno, <math>\beta</math>-gurjuneno, <math>\gamma</math>-elemeno, linalol, pulegona, elemeno, eugenol, aromandreno, alloaromadendrene, muuroleno, germacreno-D, biciclogermacreno</p>		<p>Óleo volátil das folhas</p>

$\alpha$ -humuleno, $\beta$ -elemeno, E-cariofileno, biciclogermacreno, germacreno-D, germacreno-A, valenceno (componentes majoritários) $\alpha$ -gurjuneno, $\alpha$ -guaieno, $\alpha$ -bisaboleno, E- $\beta$ -farneseno, $\beta$ -chamigreno, $\beta$ -eudesmol, $\gamma$ -cadineno, $\delta$ -cadineno, biciclogermacreno, epi- $\alpha$ -eudesmol (componentes minoritários)		Extrato etanólico das folhas (hidrodestilação)/óleo essencial
---	--	---

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
$\alpha$ -copaeno, $\alpha$ -humuleno, $\alpha$ -muroloeno, $\beta$ -elemeno, $\beta$ -cariofileno, $\beta$ -cubebeno, $\beta$ -cadineno, $\beta$ -bourboneno, aloaromadendreno, cadina-1(6), 4-dieno, cadina-1,4-dieno, muroloeno, germacreno b, gemacreno d, biciclogermacreno, viridifloreno, calareno, cadala-1(10),3,8-trieno	Sesquiterpenos	Cromatografia gasosa dos compostos voláteis
15-oxo-echinophyllin A	Azoto clerodânico molecular (contendo diterpenóide)	Extrato metanólico das folhas
N-metil-trans-4-hidroxi-L-prolina	Composto não-diterpenóide	
composto diterpênico	Diterpenoide	Extrato etanólico das folhas
NM - testes gerais de identificação	Triterpenos	Óleo essencial das folhas
cariofileno, thujopseno, $\alpha$ -humuleno, $\beta$ -acoradieno, germacreno - D, biciclogermacreno, calameneno, germacreno B, espatulenol, globulol	Compostos terpênicos	
NM - testes gerais de identificação	Saponinas, taninos, alcaloides, antosianosídeos, ácidos graxos, polissacarídeos, flavonoides	
ácido hexanoico, ácido caproico	Ácidos graxos	Fracionamento da fração diclorometano (FDM) por CG/MS
ácido palmítico, ácido palmítico isopropil éster, ácido esteárico		

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
----------------	------------	----------

Kaempferol, Quercetina	Flavonoides	Extrato fluido por cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a espectro de massas (HPLC/ MS-MS)
Catequina		Extrato etanólico
Flavonóis		Extrato aquoso e etanólico (por hidrodestilação)
NM - testes gerais de identificação	Flavonoides glicosídeos	Extrato metanólico das folhas
ácido elágico, ácido 3'-O-metil elágico, ácido 3,3'-di-O-metil elágico, ácido 3-O-metil-3',4'-metilenodioxido elágico	Compostos fenólicos	Extrato aquoso das folhas
siringaresinol- $\beta$ -D-glucosídeo	Lignana	Extrato metanólico das folhas
NM - testes gerais de identificação	Polifenóis e Taninos	Extrato aquoso das folhas
antraquinonas, naftoquinóides, benzoquinóides	Quinonas livres (agliconas)	Extrato vegetal em ácido acético e tolueno
NM - testes gerais de identificação	Quinonas heterosídicas	Flores e inflorescências submetidos à hidrólise ácida
NM - testes gerais de identificação	Cardiotônicos	Extrato aquoso e por acetato de chumbo
NM - testes gerais de identificação	Cumarinas, taninos (condensados), alcaloides, saponinas, compostos fenólicos	Extrato aquoso e etanólico (por hidrodestilação)

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

Quadro 4: Componentes químicos presentes em *Casearia sylvestris*.

Substância (s)	Classe (s)	Obtenção
D-ribofuranose, glucopirranose, galactofuranose	Monossacarídeos	Extrato fluido das folhas (por percolação)
arabitol, glucitol, mio-inositol	Poliois (açúcares reduzidos)	
NM - testes gerais de identificação	Glicosídeos flavônicos, esteróides e/ou triterpenóides	Extrato hidroalcoólico das folhas/t.g.i
NM - testes gerais de identificação	Glicosídeos saponínicos e taninos condensados	Extrato aquoso das folhas/ t.g.i

(6S,9S)-6,9-dihydroxymegastiman-4-en-9-O-β-D-glucopyranoside (6S,9S)-6,9-dihydroxymegastiman-4-en-9-O-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside	Glicosídeos nor-isopreno	Extrato metanólico das folhas
icariside B <sub>5</sub> , byzantionoside B, blumenol B e blumenol C	Norisoprenóides	
isobutil galato-3,5-dimetil éter (IGDE), metil galato-3,5-dimetil éter (MGDE)	Taninos hidrolisados	Extrato etanólico das folhas
álcool benzílico	Álcool	Óleo volátil das folhas
2-trans-hexenal, 3-hexen-1-ol, (E) 2-hexen-1-ol, heptan-2-ol	Outros compostos	Cromatografia gasosa dos compostos voláteis

n.m. = não mencionado; t.g.i. = teste geral de identificação.

#### 4.5 Informações sobre atividades farmacológicas e biológicas

De acordo com dados publicados sobre atividade farmacológica de extratos das folhas de *C. sylvestris*, chama a atenção a grande quantidade de trabalhos sobre atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro*. Destaque para:

- (a) *Extrato etanólico das folhas*: animais - sarcoma 180A (em ratos) (ITOKAWA; TAKEYA; HITOTSUYANAGI & MORITA, 1999), carcinoma de próstata (Balb-c e DU145) (DOS SANTOS, 2013); linhagens celulares - células tumorais (leucemia, melanoma, do cólon, cancro e células de glioblastoma) (DOS SANTOS *et al.*, 2010), CEM, HL-60 e K-562 (FERREIRA *et al.*, 2010), MCF-7 (FELIPE *et al.*, 2014), HT29 (cólon), A549 (pulmão) e MDA-MB-231 (mama) (GUIL-GUERRERO & CAMPRA, 2009);
- (b) *Extrato hexânico das folhas* - atividade citotóxica em linhagem celular L6 em mamíferos (DE MESQUITA *et al.*, 2005),
- (c) Óleo essencial - atividade antitumoral para as linhagens tumorais A-549, HeLa e HT29 (DA SILVA; CHAAR; FIGUEIREDO & YANO, 2008).

Os extratos das folhas de *C. sylvestris* são citados em trabalhos como anti-inflamatórios (ESTEVES *et al.*, 2005; SOUZA, 2010; BENTO, 2013; DE CAMPOS *et al.*, 2015; GUSMAN *et al.*, 2015), antiulcerogênicos (BASILE *et al.*, 1990; DOS SANTOS, 2008; FIALHO *et al.*, 2010), antimicrobianos (SCHNEIDER; MOURA; COLPO & FLACH, 2006; TRESOLDI, 2008;

GÜNTZEL, 2008; WECKWERTH *et al.*, 2008; GONÇALVES, 2012; SILVA, 2012; BENTO, 2013; GODOI, 2013) e antifúngicos (GÜNTZEL, 2008; BENTO; TORRES; FIALHO & BONONI, 2014).

Outros estudos descrevem as seguintes atividades nos extratos das folhas da espécie: bloqueio neuromuscular no veneno de *Bothrops jararacussu* (OSHIMA-FRANCO *et al.*, 2005; CINTRA-FRANSCISCHINELLI *et al.*, 2008; DA SILVA; CALGAROTTO; CHAAR & MARANGONI, 2008; CAVALCANTE, 2009; CUNHA, 2012; DE CAMPOS *et al.*, 2015), antioxidante (GÜNTZEL, 2008; DE ARAÚJO, 2013; PRIETO *et al.*, 2013; BENELLI; AZEVEDO; PEDROSA & FERREIRA, 2013; BRANT *et al.*, 2014), leishmanicida (ANTINARELLI; PINTO; SCIO & COIMBRA, 2015) e tripanocida (AGUILAR, 2013; BOU, 2014).

Além das atividades farmacológicas/biológicas das folhas da *C. sylvestris*, são mencionadas as atividades para outras partes da planta, como casca, galhos, casca do caule, da raiz e das frutas. As atividades biológicas já descritas para *C. sylvestris* estão sumarizadas no Quadro 5.

De acordo com os dados apresentados no Quadro 5, fica evidente que apostas científicas devem ser feitas no sentido de se complementar os dados pré-clínicos já alcançados de atividade citotóxica/ antitumoral. Os testes foram feitos com extratos diretos em linhagens de células tumorais ou em animais (ratos e camundongos) com algum tipo de tumor, como por exemplo, sarcoma. A partir desses resultados torna-se relevante utilizar frações semi-purificadas ou substâncias puras, assim como, outros ensaios pré-clínicos em animais que não roedores e testes toxicológicos para que se possa passar aos ensaios clínicos.





Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	A farm b
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i> /linhagens celulares tumorais HL-60 (leucemia promielocítica), K-562 (eritroleucêmica Ph <sup>+</sup> , MDA/MB-435, MDA/MB-231 (mama), PC-3 (próstata) e B-16 (melanoma murino) e linfócitos humanos isolados de voluntários sadios	Folhas	Extrato etanólico	
	<i>in vitro</i> /células tumorais (leucemia, melanoma, glioblastoma e do cólon)			
	células leucêmicas CEM			
	linhagens celulares Balb-c e DU145 (carcinoma de próstata)			
	<i>Trametes villosa</i> e <i>Pycnoporus sanguineus</i> - responsáveis pela deterioração da madeira		Extrato etanólico	Antifi
	linhagem celular HepG2 e para <i>Salmonella typhimurium</i>			A qu

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	A farm b
<i>in vitro</i>		Folhas	Extrato etanólico	Cicat e (inco de bo Hev

	Linhagens HepG2 (hepatocarcinoma humano), MRC5 (fibroblasto de pulmão humano) e XP4PA (fibroblasto humano deficiente na proteína XPC de NER)			Pro
	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i> - fungo do mamoeiro ( <i>Carica papaya</i> L.)			
	Promastigotas de <i>Leishmania donovani</i> e amastigotas do <i>Trypanosoma cruzi</i>	Folhas, casca da raiz e das frutas		A

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	Atividade (s) f bioló
<i>in vitro</i>	Linhagem celular THP-1 (ATCC TIB-202)	Folhas	Extrato etanólico	Anti-inflamatório (quimiocina); inibido pró-inflamatório
	n.i.			Antioxidante in nitrito, o radical hid tiobarbitú
	n.i.		Antic	
	Linhagens celulares MCF-7 (mama)		Extrato etanólico/aquoso	Antitumoral (
	ratos/tumor de Ehrlich			
	<i>Tetranychus urticae</i> /cultivo de plantas		Extrato etanólico (por hidrodestilação)	Ac
	<i>Sacharomyces cerevisiae</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i> . inibe o crescimento - <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida dubliniensis</i>			Anti
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella setubal</i>			Antimi

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Parte utilizada da planta</b>	<b>Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)</b>	<b>A farm b</b>
<i>in vitro</i>	Linhagens celulares HL-60 (leucemia), MDA-MB / 231, Hs578T, MX-1 (mama), PC-3, DU-145 (próstata), B16 / F-10 (pele) e S180 (sarcoma)		Extrato bruto etanólico	Antiprolifera das células cancerígenas
	macrófagos da linha celular J774	Casca do caule e raiz	Extratos etanólicos e hexanólicos	Anti-inflamatório e produtor de citocinas
	<i>Plasmodium falciparum</i>	Folhas, casca do caule e da raiz	Extrato hexânico	Antiparasitário
	Linhagem celular L6 (rato) e MRC-5 (humano)	Madeira do tronco		
	Linhas celulares de tumores HCT-8 (côlon humano), MDA-MB-435 (melanoma), SF-295 (cérebro)	Casca do caule e raiz		
	Células leucêmicas humanas HL-60, K-562, Daudi e REH	Folhas	Extrato hidroetanólico	Efeito citotóxico
	Promastigotas e amastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> , <i>L. major</i> , <i>L. braziliensis</i> e <i>L. chagasi</i>		Extratos metanólicos	Leishmanicida
	Células KB (carcinoma epidermóide oral humano)	Folhas e galhos		
	Tripomastigotas de <i>Trypanosoma cruzi</i> e promastigotas de <i>Leishmania infantum</i>	Folhas		Tripomastigocida

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Parte utilizada da planta</b>	<b>Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)</b>	<b>A farm b</b>
<i>in vitro</i>	<i>Trametes villosa</i> , <i>Pycnoporus sanguineus</i> e <i>Ganoderma australe</i>	Folhas	Extrato fluido (por percolação)	Antiprolifera
	Linhagens HT29 (côlon), A549 (pulmão) e MDA-MB-231 (mama)		Extrato bruto (por percolação)	Antiprolifera
	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Staphylococcus epidermitis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Salmonella</i>		Óleo essencial	Antibacteriano
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Antibacteriano

	Linhagens tumorais A-549 (carcinoma de pulmão humano), HeLa (carcinoma cervical humano) e HT29 (adenocarcinoma do cólon humano)			A
	Linhagens HeLa (adenocarcinoma cervical), U87 (glioblastoma), Siha (carcinoma cervical) e HL60 (leucemia)			
	<i>Streptococcus mutans</i> e <i>Lactobacillus casei</i>			B

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	A farm b
<i>in vitro</i>	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i>	Folhas	Hidrodestilação do óleo essencial	An
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella Choleraesuis</i> e <i>Rhodococcus equi</i>		Decocto	An
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus choleraesius</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Escherichia coli</i>		Decocto	Desinfec doenças
	<i>Enterococcus faecalis</i>		Extrato de propilenoglicol	Antir C
	<i>Helicobacter pylori</i> e <i>Streptococcus aureus</i>		Extrato acetato de etila (EAcCs) e etanólico (EEtCs)	An
<i>in situ</i>	ratos		Extrato fluido, Extrato metanólico e Fracionamento da fração diclorometano (FDM)	Efeito

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	Atividade (s) farmacológica (s)
<i>in vivo</i>		Folhas	Extração com fluido supercrítico e Extração de baixa pressão	Antioxidante
	camundongos Swiss		Extrato etanólico	Antitumoral
	humanos		Creme à base de tintura a 10% e forma dinamizada em 3DH	Cicatrizante em lesões labial
	ratos/tumor de Ehrlich - EAT e carcinoma de pulmão de Lewis - LLC1		Extrato etanólico	Antitumoral
	ratos	Folhas	Extrato etanólico	Antitumoral contra sarcoma
				Antiulcerogênica e citoprotetora
		Folhas e casca	Extrato aquoso	Analgésica (picada)
		Folhas		Antibotrópica (inibição muscular e das atividades de bloqueio neuromusculares provocados por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> e sua PLA <sub>2</sub> , Lys49)

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	Atividade (s) farmacológica (s)
<i>in vivo</i>	ratos Swiss	Folhas	Extrato hidroalcoólico	Bloqueio da atividade de Bothrops no veneno injetado
	ratos Wistar			Hipotensão

	ratos Swiss		Extrato aquoso	An (queima grau
	ratos Swiss			Anti-fosf inibiç enzim vários tip
	ratos Wistar			Anticolin modu

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	A farm b
<i>in vivo</i>	ratos Swiss	Folhas	Extrato aquoso	Ação ini tóxico <i>jararacus</i>
	camundongos Swiss			Neutral lesões esquel <i>Bothro</i> induzin c
<i>in vivo</i>	camundongos Swiss	Folhas	Extrato etanólico	Ne fosof Lys49 s gên bloquea na frên
	ratos Wistar			Antiúlc mucos

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

Tipo de estudo	Modelo experimental	Parte utilizada da planta	Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)	Ativida farmacológica
----------------	---------------------	---------------------------	---	--------------------------

<i>in vivo</i>	ratos Swiss	Folhas	Extrato metanólico	Aumento da A do b neuromuscul ( <i>Bothrops</i> )
				Aumento na l (ativação d cálcio) neurom
	Extrato bruto hidroalcólico		Antinociceptiv anti-infl	
	ratos Wistar		Extrato glicólico e solução hidroalcoólica	Anti-inflamató
	ratos Swiss	Folhas	Decocto 5%	Anti-infla osteogêne síntese de p (acomete a fibroblasto e fibras de
	ratos Wistar e ratos Swiss		Hidrodestilação do óleo essencial	Anti-infla antiulc
tecido subcutâneo de ratos Wistar	Extrato de propilenoglicol		Diminuição infla	

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Parte utilizada da planta</b>	<b>Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)</b>	<b>Atividade farmacológica/biológica</b>
<i>in vivo</i>	camundongos Balb-C	Folhas	Extrato etanólico	Hipolip (cardioprotet significativa total, triglicérid de VLDL), a antimic
	camundongos			Antigen antimut (camun
				Ação prote (baixas con



	camundongos Balb-C isogênicos/Tumor Ascítico de Ehrlich	Folhas	Extrato bruto e extrato supercrítico	Antitumor antiangiogênico pró-apoptótico
	camundongos Balb-C isogênicos/linhagens MCF-7 e T-24			Citotóxica
	equinos		Extrato seco	Antiulcerativo gás

n.i. = não informado

Quadro 5: Atividades farmacológicas/biológicas conforme a literatura de *C. sylvestris*.

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Parte utilizada da planta</b>	<b>Derivado (s) vegetal (is), extrato (s), óleo(s)</b>	<b>Atividade farmacológica/biológica</b>
<i>in vivo</i>	camundongos isogênicos Balb-C /carcinoma de Ehrlich	Folhas	Extrato bruto e fração clorofórmica	Citotóxico, anti-inflamatório
	linhagens MCF-7 cultivadas			
	ratos/linhagens tumorais (mama, colón, cérvix e pulmão)		Extrato metanólico	Citotóxico
<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	camundongos Swiss/linhagens C57BL e 6LDLr		Extrato metanólico	Antioxidante, cardioprotetores dos lipídeos, estresse
<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	ratos Wistar		Extrato bruto hidroalcolólico	Anti-inflamatório, antioxidante (e pleocromático)

n.i. = não informado

#### 4.6 Efeitos adversos e/ou toxicológicos descritas na literatura para *C.*

##### *sylvestris*

Estudos realizados por Yamashita e colaboradores (2005) com três espécies de *Casearia* (*C. decandra*, *C. obliqua* e *C. sylvestris*) permitiram descrever microelementos. De acordo com os autores foram encontrados em *C. sylvestris*: Cromo (Cr), Manganês (Mn), Escândio (Sc), Ferro (Fe), Cloro (Cl), além de outros elementos químicos. Não foram encontrados nas amostras elementos tóxicos, como Mercúrio (Hg) e Antimônio (Sb), contudo, segundo o estudo, detectou-se Arsênio (As) e Cádmio (Cd) em concentrações baixas. Do ponto de vista farmacológico e toxicológico, a presença de baixas concentrações desses elementos, não causa qualquer tipo de efeito (YAMASHITA *et al.*, 2005).

Os extratos de *C. sylvestris* quando empregados nas doses indicadas, geralmente, possuem boa tolerância. A administração em doses elevadas poderá provocar vômitos e diarreia (ALONSO, 2007).

Verificou-se que nos ensaios de toxicidade aguda por via oral, a casearina U possui bom índice terapêutico em animais, ao se administrar doses de 30,0mg/Kg, 65,0mg/Kg e 172mg/Kg, sendo a última dose, cerca de 100 vezes maior do que a dose mínima efetiva 100% (DE<sub>100</sub>) para a atividade antiulcerogênica. De acordo com o autor a dose mínima de um extrato etanolico para a produção do efeito farmacológico em ratos, estaria em torno de 9,3mg/Kg (DOS SANTOS, 2008).

O uso terapêutico do óleo essencial da planta deve ser realizado com cautela. Necessita-se do controle da quantidade de óleo que atinge a corrente

sanguínea, pois pode haver sensibilidade dos eritrócitos (humanos e bovinos) frente aos sesquiterpenos  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno, gerando toxicidade (DA SILVA *et al.*, 2008).

Avaliaram-se o extrato aquoso e etanólico nas larvas do microcrustáceo marinho *Artemia salina*, após a eclosão dos ovos da espécie em solução salina. Os valores encontrados foram comparados com os da literatura. Para o autor, as amostras do extrato etanólico, apresentaram atividade tóxica moderada, enquanto que o extrato aquoso não apresentou toxicidade no ensaio (Güntzel, 2008).

A casearina X, obtida da extração etanólica das folhas de *C. sylvestris*, demonstrou efeito citotóxico contra linhagens celulares CEM e HL-60, com valores de IC<sub>50</sub> de 0,4 $\mu$ M respectivamente. Constatou-se que as casearinas L e O também demonstraram forte efeito citotóxico frente às células leucêmicas, ao contrário, do (-) - ácido hardwickiico, que não apresentou citotoxicidade. Segundo o estudo, a atividade citotóxica das casearinas é relacionada com a estrutura altamente oxigenada. A casearina X exerce a citotoxicidade através da indução da apoptose, realçando o potencial das casearinas na produção de drogas antitumorais (FERREIRA, 2010).

Ameni (2011) relata que não houve alterações macroscópicas e histológicas em ratos machos e fêmeas Wistar pela administração do extrato fluido de *C. sylvestris*. Contudo, em sua pesquisa verificou-se o aumento dos níveis séricos de proteína e albumina, e a diminuição de creatina, triglicérides e colesterol total, além de hipocloremia ou hiperclorémia.

No estudo de toxicidade oral aguda, o extrato fluido de *C. sylvestris* não causou nenhum efeito tóxico em ratos. O mesmo foi verificado em tratamento do extrato em doses repetidas, tanto por 28 quanto por 90 dias. Verificou-se que o sistema imune não foi afetado pela administração do extrato fluido da planta. Contudo, avaliando-se os parâmetros bioquímicos, houve aumento nos níveis séricos de albumina e proteína e a diminuição de creatina, triglicérides e colesterol total, hipocloremia ou hiperclorémia. Considera-se seguro o uso do EF dessa espécie, porém, são necessários estudos de avaliação pré-clínica, como genotoxicidade e de carcinogenicidade (AMENI, 2011).

Csipak (2011) avaliou o efeito genotóxico de compostos orgânicos extraídos do particulado da queima da cana-de-açúcar e constatou a atividade antigenotóxica e antimutagênica do extrato etanólico de *C. sylvestris*, assim como verificou a ação antigenotóxica das concentrações testadas da casearina U. Não foi observado o efeito antimutagênico da casearina U, portanto, o autor informa que a antimutagenicidade poderia ser explicada do sinergismo entre os diterpenos clerodânicos presentes no extrato etanólico da planta.

Com base no trabalho de Bücken (2012), extratos bruto e extrato obtido por extração com fluido supercrítico exibiram atividade citotóxica e citostática para células MCF-7 e T-24, com valores de  $IC_{50}$  inferiores a  $30\mu\text{g/mL}$ . De acordo com o estudo, o alvo molecular dos extratos seria o DNA, e os compostos responsáveis pelos efeitos citotóxico e/ou citostático, seriam os diterpenos clerodânicos, sesquiterpenos ( $\alpha$ -humuleno e  $\beta$ -cariofileno) e o ácido gálico, propondo-se a intercalação direta do DNA plasmidial, através do ataque oxidativo às bases púricas e pirimídicas, ocasionando a apoptose celular.

A casearina X, extraída do extrato etanólico de *C. sylvestris*, protege o DNA contra os efeitos nocivos dos poluentes atmosféricos oriundos da queima da cana, considerando-se antigenotóxico em todas as concentrações, contudo não houve mutagenicidade nas células do sangue dos animais testados (ratos) (PRIETO, 2012).

Purificado a partir do óleo essencial, o  $\alpha$ -zingibereno demonstrou atividade citotóxica contra as linhagens celulares Siha, HeLa, L-87 e HL60, porém observou-se que os valores de  $IC_{50}$  foram maiores do que comparados ao óleo bruto da planta, podendo haver um sinergismo ou efeito aditivo entre o sesquiterpeno com outras substâncias presentes no óleo bruto. Avaliou-se a atividade citotóxica do  $\alpha$ -zingibereno contra células de melanoma murinho (B16F19-Nex2) e constatou-se valor de  $IC_{50}$  de 27,0 $\mu$ g/mL, em comparação com o óleo essencial bruto, que obteve valor de  $IC_{50}$  de 61,5 $\mu$ g/mL. Para os autores, o óleo essencial bruto apresentou maior potencial citotóxico comparado com o sesquiterpeno  $\alpha$ -zingibereno (BOU *et al.*, 2013).

Estudos recentes avaliaram a genotoxicidade e a mutagenicidade da casearina B obtida do extrato etanólico das folhas de *C. sylvestris*. De acordo com o estudo, a substância apresentou atividade genotóxica para as células HepG2 em concentrações superiores a 0.30  $\mu$ M comparado à incubação com a enzima de DNA-Formamidopirimidina Glicosilase. Verificou-se, ainda, que o diterpeno clerodânico protege o DNA contra danos induzidos pelo  $H_2O_2$  (PRIETO *et al.*, 2013).

#### **4.7 Avaliações Clínicas**

Somente um ensaio clínico realizado com a planta *C. sylvestris* foi publicado até o momento: em um estudo duplo-cego, Cury (2005) analisou a eficácia de cremes à base de tintura de *C. sylvestris* a 10% e da forma dinamizada em 3DH (medicamento homeopático) para o tratamento de lesões herpéticas, em comparação com o creme Penciclovir 1% (Sigma Lab.). Foram submetidos ao teste, 121 voluntários que possuíam herpes labial, subdivididos em 3 grupos. Constatou-se que as duas formas testadas foram eficazes para a atividade cicatrizante de pessoas com lesões de herpes labial, portanto os cremes de *C. sylvestris* foram os que induziram a uma maior cicatrização, comparando-se com o creme de Penciclovir. Segundo o autor, a utilização de um medicamento fitoterápico e homeopático, poderá ser uma alternativa de baixo custo para a população, pois possui eficácia e segurança.

#### 4 CONCLUSÃO

De acordo com a literatura, *C. sylvestris* possui diversas atividades farmacológicas/biológicas, destacando-se: anti-inflamatória, antiulcerosa, antioxidante, antimicrobiana, antifúngica e antitumoral. A espécie contém, entre seus componentes químicos diterpenos clerodânicos (casearinas), monoterpenos, sequiterpenos, triterpenos, além de outras classes, como: taninos, flavonoides, cumarinas, alcaloides, saponinas, lignanas, cumarinas, alcaloides, polissacarídeos e ácidos graxos. Sem dúvida alguma, os diterpenos clerodânicos conhecidos como casearias são os marcadores da espécie.

De acordo com dados publicados sobre atividade farmacológica de extratos de *C. sylvestris*, chama a atenção a grande quantidade de trabalhos sobre atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro*. Devido a essa atividade, esforços tem sido concentrados na busca de substâncias químicas de *C. sylvestris* com atividade antitumoral, principalmente, nos extratos *etanólicos, hidroetanólico e hexânico das folhas; extrato metanólico das folhas e galhos; extrato hexânico dos caules e raiz e no óleo essencial das folhas*. Uma das linhagens que merecem a intensificação dos estudos é a HL60, pois é uma linhagem de Leucemia Mielóide Aguda Promielocítica, sendo a única leucemia que possui tratamento diferenciado. Portanto, a necessidade de estudos pré-clínicos toxicológicos (mutagenicidade, teratogenicidade, genotoxicidade), a realização de ensaios clínicos de fases I, II e III, e o desenvolvimento de uma metodologia de controle de qualidade da espécie serão muito importantes para o desenvolvimento de um fitoterápico a partir das folhas de *C. sylvestris*.

Ainda, o levantamento bibliográfico sugere estudos com os fitofármacos, os diterpenos clerodânicos, frente à atividade antitumoral.

Outra ação farmacológica que merece destaque é a anti-herpes I e II. Os extratos de *C. sylvestris* demonstraram ser ativos e, por isso, necessitam de estudos mais intensificados. Portanto, aprovar um fitoterápico para tratamento de herpes labial é menos complicado do que obter a aprovação de um fitoterápico antitumoral.

O levantamento dos dados na literatura permitiu a composição de uma Monografia para a espécie, apresentada como adendo.



## 5 MONOGRAFIA *Casearia sylvestris* Swartz

### ***Casearia sylvestris* Swartz (Salicaceae)**

#### **Palavras chave:**

*Casearia sylvestris*, Plantas medicinais, Salicaceae, Etnofarmacologia, Toxicidade

#### **Keywords:**

*Casearia sylvestris*, Medicinal plants, Salicaceae, Ethnopharmacology, Toxicity

#### **Resumo**

Este estudo se baseia na literatura convencional e científica, com o objetivo de compilar as informações relevantes à espécie *Casearia sylvestris* Swartz, relacionadas ao seu potencial medicinal e como matéria-prima para produtos farmacêuticos.

#### **Abstract**

This study, based on both conventional and scientific literature, aims to compile the data that are relevant to the medicinal use of *Casearia sylvestris* Swartz and as raw material for the manufacture of phytopharmaceutical products.

## Parte usada

Folhas (Itokawa; Takeya e colaboradores, 1999; Dorigoni e colaboradores, 2001; Garlet & Irgang, 2001; Barata-Silva e colaboradores, 2005; Vendruscolo e colaboradores, 2006; Moreira e Guarim-Neto, 2009; BRASIL, 2010; Da Silva, 2010; Bratti e colaboradores, 2013; Pinto e colaboradores, 2013; Tomazi e colaboradores, 2014), raízes (Alonso, 2007), casca (Esteves e colaboradores, 2005) e ramos (Vendruscolo e colaboradores, 2005; Alonso, 2007),

## Sinonímia

Heterotípicos: *Anavinga samyda* C.F. Gaertn., *Casearia affinis* Gardner, *Casearia sylvestris* var. *angustifolia* Uittien, *Casearia attenuata* Rusby, *Casearia benthamiana* Miq., *Casearia carpinifolia* Benth., *Casearia caudata* Uittien, *Casearia celtidifolia* Kunth (auct. non), *Casearia chlorophoroidea* Rusby, *Casearia ekmanii* Sleumer, *Casearia formosa* Urb., *Casearia herbert-smithii* Rusby, *Casearia lindeniana* Urb., *Casearia lingua* Cambess., Macbride ex L. Williams, *Casearia onacaensis* Rusby, *Casearia ovoidea* Sleumer, *Casearia punctata* Spreng., *Casearia samyda* (C.F. Gaertn.) A. DC., *Casearia schulziana* O.C. Schmidt, *Casearia serrulata* Sw., *Casearia subsessiliflora* Lundell, *Casearia sylvestris* var. *angustifolia* Uittien, *Casearia sylvestris* var. *benthamiana* (Miq.) Uittien, *Casearia sylvestris* var. *carpinifolia* (Benth.) Briq., *Casearia sylvestris* var. *chlorophoroidea* (Rusby) Sleumer, *Casearia sylvestris*

var. *eichleri* Briq., *Casearia sylvestris* var. *lingua* (Cambess.) Eichler, *Casearia sylvestris* var. *martinicensis*, *Casearia sylvestris* var. *myricoides* Griseb., *Casearia sylvestris* var. *paraensis* Uittien, *Casearia parviflora* var. *microphylla* Schltldl., *Casearia sylvestris* var. *platyphylla* A. DC., *Casearia sylvestris* var. *sylvestris*, *Casearia sylvestris* var. *tomentella* Rusby, *Casearia sylvestris* var. *wydleri* Briq., *Guidonia sylvestris* (Sw.) M. Gómez, *Samyda sylvestris* (Sw.) Poir (www.theplantlist.org).

Homotípico: *Casearia sylvestris* Sw. var. *sylvestris* (www.theplantlist.org).

## Nomes comuns

*Casearia sylvestris* é popularmente conhecida como apiá-ananoçu, bugre-branco, café bravo, café-do-diabo (Giombeli, 2007), cafeeiro do mato (Araújo *et al.*, 2014), cafeeiro-do-mato (Yamashita, 2006; Giombeli, 2007), cafezinho do mato (Giombeli, 2007; Mardegan, 2007), casca-branca, cegonha-do-gentio (Balzon *et al.*, 2008), chá de bugre (Yamashita, 2006; Silva, 2012; Godoi, 2013; Araújo *et al.*, 2014), corta-lengua (Ferreira *et al.*, 2011), cotó, cotó-cotó, craveiro-do-mato (Balzon *et al.*, 2008), erva de pontada (Silva, 2012; Godoi, 2013), erva-de-lagarto, erva-de-tiú (Araújo *et al.*, 2014), folha-grossa-do-sertão (Balzon *et al.*, 2008), fruta-se-saíra, gaibim (Giombeli, 2007), guaçatonga (Giombeli, 2007; Mardegan, 2007; Backes, 2010; Ferreira *et al.*, 2011; Silva, 2012; Godoi, 2013; Araújo *et al.*, 2014), guaçatunga (Yamashita, 2006; Giombeli, 2007), herva de bugre (Silva, 2012; Godoi, 2013), língua-de-tiú (Ferreira *et al.*, 2011), louro, louro-cravo (Balzon *et al.*, 2008), pau de lagarto (Yamashita, 2006; Silva, 2012; Godoi, 2013), pioia,

pitumba-de-folha-miúda, raiz-de-bugre(Yamashita, 2006; Silva, 2012; Godoi, 2013), saritã, são-gonçálinho, sarna-de-perro, varre-forno (Giombeli, 2007), vassitonga (Giombeli, 2007; Mardegan, 2007).

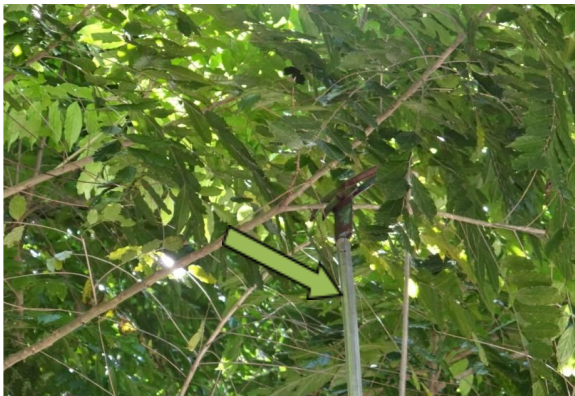


Figura 1 – Detalhe do ramo de *Casearia sylvestris*  
Fonte: F. Pereira



Figura 2 – Inflorescências de *C. sylvestris*  
Fonte: F. Pereira

## Distribuição geográfica

*C. sylvestris* encontra-se naturalmente distribuída em quase toda América Latina, Antilhas (Araújo *et al.*, 2014; Ferreira *et al.*, 2011), Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Honduras, Paraguai, Peru, Porto Rico (Ferreira *et al.*, 2011), Uruguai e Venezuela, assim como em um país da América do Norte, no México. No Brasil, verifica-se a distribuição nos seis

domínios fitogeográficos, Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa e Pantanal e distribuída nas cinco regiões do país - Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins) Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe) Centro-oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso) Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo) Sul (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina) (Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro).

Está inserida nos seguintes tipos de vegetação: Caatinga (*stricto sensu*), Campinarana, Cerrado (*lato sensu*), Floresta Ciliar ou Galeria, Floresta Estacional Decidual, Floresta Estacional Semidecidual, Floresta Ombrófila (= Floresta Pluvial), Floresta Ombrófila Mista, Restinga (Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro).

## **Descrição botânica da planta**

O gênero *Casearia* pertencia à família Flacourtiaceae, porém Stevens, que utilizou dados filogenéticos, considerou Flacourtiaceae como sinônimo de Salicaceae (Stevens, 2001). A família Flacourtiaceae foi desmembrada em outras famílias e no presente momento, o gênero *Casearia* está agora inserido em Salicaceae na ordem Malpighiales (APG II, 2003; APG III, 2009). Como característica importante dessa família destacam-se as flores apétalas e ausência de dentes salicídeos nas folhas (Stevens, 2001). No Brasil, a família

possui 48 espécies, sendo 24 endêmicas e que estão presentes em diferentes ecossistemas, inclusive em áreas antrópicas (Marquete & Mansano, 2010).

## **Descrição macroscópica**

As espécies de *Casearia* são árvores, arbustos e subarbustos lenhosos, e o tronco pode apresentar a textura da casca de lisa a fissurada; as folhas são alternas e possuem pontos translúcidos que podem ser indicativos da presença de glândulas; as inflorescências são do tipo umbela, fascículo ou glomérulo, com flores normalmente muito pequenas, que possuem cinco sépalas, apétalas, androceu com oito a 25 estames, os filetes são filiformes, livres e as anteras, alongadas e globosas; o gineceu apresenta ovário sésil e o estilete pode ser inteiro a trifido, o estigma pode ser inteiro ou trilobado a trilobulado. O fruto é do tipo cápsula, com deiscência loculicida e as sementes podem ter arilo ou não (Marquete, 2010).

## **Descrição microscópica**

Caracteres anatômicos da lâmina foliar estão de acordo com o que foi descrito na literatura (Absy & Scavone, 1973). Na região da nervura mediana, observaram-se em secção transversal células típicas do xilema, floema, colênquima, parênquima e fibras ao redor dos feixes vasculares. Ocorre presença de mesofilo assimétrico e heterogêneo, com muitas camadas de parênquima lacunoso, com células de diferentes tamanhos além de espaços

intercelulares. Em relação aos tricomas, trabalhos de Metcalfe & Chalk (1950) mostram que os tricomas são simples, unicelulares e também podem se apresentar aos pares ou em forma de tufos.

De acordo com estudos realizados com espécies do gênero *Casearia*, a presença de pontos translúcidos ou glândulas nas folhas são características que os taxonomistas utilizam para a identificação destas espécies no campo (Sleumer, 1980; Klein & Sleumer, 1984; Chase *et al.*, 2002). No trabalho de Thadeo (2014), observaram-se cavidades que estão presentes na lâmina foliar e pecíolo. Estas cavidades distribuem-se na interface do parênquima paliçádico com o lacunoso, e os ductos diferenciam-se das cavidades por apresentarem lúmen alongado.

## **Usos descritos de acordo com a medicina tradicional e medicina popular**

Nativos da tribo Shipibo-Conibo do Peru usam o decocto da casca de *C. sylvestris* para resfriados (Hoehne, 1939; Ferreira *et al.*, 2011). Na Índia, a infusão feita com as folhas desta espécie é utilizada para picadas de cobra (Selvanayahgam *et al.*, 1994); na Bolívia, várias partes da planta são usadas na forma oral para diferentes aplicações, tais como, analgésico, anti-inflamatório, antitumoral, antisséptico, cicatrizante, picadas de cobra entre outras (Baya, 2001).

No Brasil, a tribo indígena Karajá utiliza a casca macerada de *C. sylvestris* (“guaçatonga”) para o tratamento de distúrbios gastrointestinais (“diarreia”); outras tribos brasileiras fazem o uso da casca triturada para curar feridas, para lepra e também como antiofídico (Hoehne, 1939; Ferreira *et al.*, 2011). Itokawa e colaboradores (1999) indicam o uso tradicional das folhas de *C. sylvestris* como tônico e antiespasmódico, utilizada pelos nativos.

Há outras utilizações terapêuticas de *C. sylvestris* na medicina popular no Brasil, como exemplos, o uso da casca na forma de decocto para ser usada como anti-inflamatório (Hirschmann & De Arias, 1990); e também para picada de cobras onde se faz a infusão da casca para aplicação no local (Ruppelt *et al.*, 1991). De acordo com os levantamentos de Hirschmann & De Arias (1990), as folhas desta espécie são utilizadas para febre, sífilis, herpes e picadas de cobra. A administração é oral e a forma de preparo mais utilizada é a decocção. As raízes são usadas para dores no corpo.

Dorigoni e colaboradores (2001) estudaram espécies introduzidas e nativas de um município do Rio Grande do Sul, e coletaram informações obtidas em visitas às residências. Através do estudo verificou-se que o decocto das folhas de *C. sylvestris* é usado contra o colesterol. Outra pesquisa semelhante, em uma cidade do interior do Rio Grande do Sul levantou-se 189 espécies, distribuídas em 70 famílias botânicas. De acordo com os autores, popularmente o chá de *C. sylvestris* é empregado contra picada de cobra (Garlet e



colaborador, 2001). Tendo base nos estudos acima, Barata-Silva e colaboradores (2005) conferiram as mesmas atividades etnofarmacológicas (colesterol e picada de cobra) para a espécie através do decocto das folhas.

Prosseguindo com o estudo etnofarmacológico da *C. sylvestris*, Vendruscolo e colaborador (2006) efetuaram um levantamento das plantas empregadas como medicinais por moradores de um bairro em Porto Alegre/R.S., onde, através de entrevistas e questionários, obtiveram como resultado, a coleta de 150 espécies divididas em 59 famílias. Segundo os autores, folhas e ramos da *C. sylvestris* são utilizados popularmente com as seguintes indicações: reumatismo, cicatrizantes, digestivas, diuréticas, normalizadora da pressão arterial, contra má circulação do sangue, para o coração, como emagrecedora, para alergias, coceiras, contra tosse, gripes e utilizada na bebida local (chimarrão) como aromatizante.

Alonso (2007) menciona a espécie como fungicida, como anestésico local, anti-herpes, como tônico estimulante e para o controle da febre; utiliza-se o decocto das folhas e raízes para reumatismos, úlceras, eczemas e no tratamento da sarna. O autor informa que há usos da raiz da planta como antiparasitário e afrodisíaco em alguns estados brasileiros; o decocto utilizado como antiulcerogênica e no tratamento de feridas e cortes; e as folhas e raízes empregadas no tratamento da sífilis.

Moreira & Guarim-Neto (2009) relatam o uso do chá de chá-de-frade (*C. sylvestris*) contra anemia. Da Silva (2010) informa o uso da infusão e do suco ou sumo da planta como anorexígena e hipolipidêmica. Pinto e colaboradores (2013) descrevem que o chá da espécie é utilizado para anemia e contra imunidade baixa. Tomazi e colaboradores (2014) notificam o infuso e o decocto para o colesterol, o xarope como decocto e diurético, a tintura contra picada de inseto. Os autores ainda corroboram as seguintes atividades etnofarmacológicas da planta: pressão alta, diabetes, problemas circulatórios, para problemas do coração (infuso) e aplicação em inchaço das pernas (xarope).

Outros trabalhos relatam a utilização etnofarmacológica da *C. sylvestris*. Destacam-se o uso da casca para herpes, febre e diarreia (Esteves e colaboradores, 2005); os ramos da planta para pneumonia, afecções do fígado e contra flores brancas (Vendruscolo e colaboradores, 2005); como anti-inflamatória, analgésica, para pressão alta, tratamento de resfriados, anti-tussígena (Bratti e colaboradores, 2013). Outras revisões descrevem apenas o uso da planta, não mencionado o tipo de extrato nem a parte utilizada da espécie. Para De Mesquita e colaboradores (2005) é utilizada para doenças infecciosas e cutâneas; para De Souza & Felfili (2006), usada como antisséptica e cicatrizante, contra a sífilis e para febre; Pereira e colaboradores (2009) informam que a planta reduz a pressão arterial, ajuda a perder peso, elimina o colesterol e que é utilizada nas afecções de ovário e próstata e nas doenças do coração. Para Amorim (2009) a espécie é empregada pelos

agricultores/pecuaristas para a tristeza do gado e para Baldauf e colaboradores (2009), é usada como depurativo do sangue.

## **Análise química**

Estudos realizados comprovam que *C. sylvestris* possui substâncias isoladas provenientes do metabolismo secundário, como, sesquiterpenos, monoterpenos, diterpenos clerodânicos (casearinas), flavonoides, lignanas, neolignanas, triterpenoides, além de outras classes de substâncias.

## **Principais constituintes químicos**

*Diterpenos clerodânicos obtidos pelo extrato etanólico das folhas*: casearinas A, B, C, D e F (Itokawa e colaboradores, 1990); casearina U e caseargrewiina F (De Oliveira e colaboradores, 2009); casearina U (Csipak, 2011; Ferreira, 2006); casearinas J, X, Z e caseargrewiina F (Passareli, 2010); casearinas B, D, X e caseargrewiina F (Ferreira e colaboradores, 2014; Prieto, 2012); casearinas A-R, casearinas Aa, Ab, Ac, Da (Itokawa e colaboradores, 1999); (-)-ácido hardwickiico e casearinas L, O, X (Ferreira e colaboradores, 2010); casearinas X, B, D, L, O, caseargrewiina F (Dos Santos e colaboradores, 2010); (+) - 15-hidroxi-3-clerodan-2-ona e (-) - ácido hardwickiic (Dos Santos e colaboradores, 2007); casearinas B, O, X e caseargrewiina F (Carvalho e colaboradores, 2009);

Diterpenos clerodânicos obtidos pelo extrato etanólico das raízes: diterpeno 1b (Carvalho e colaboradores, 2009);

Diterpenos clerodânicos obtidos pelo extrato etanólico da madeira/casca do caule: casearina B, caseargrewiina F e diterpeno 1b (Carvalho e colaboradores, 2009);

Diterpenos clerodânicos obtidos pelo extrato hexânico das folhas e flores: casearina B (Carvalho e colaboradores, 2009); casearina X e caseargrewiina F (Aguilar, 2013).

Diterpenos clerodânicos obtidos pelo extrato metanólico das folhas: casearinas A, B e C (Oberlies e colaboradores, 2002); caseariasídeos A-E (Wang e colaboradores, 2009); casearinas L e V; 2 $\beta$ -metoxi-cleroda-3,13-dien-18-carboxi-15,16-olide e 15 $\xi$ -metoxi-cleroda-3,12-dien-18-carboxi-15,16-olide (Wang e colaboradores, 2009);

Diterpenos clerodânicos obtidos pelo óleo essencial das folhas: caseariaclerodano, caseariavestrinas A-C, casearinas A-T (Alonso, 2007);

Diterpenos clerodânicos obtidos por outros métodos: casearina X, B e caseargrewiina F – Cromatografia em Camada Delgada (CCD) (Gonçalves, 2012); casearina C – Extrato bruto etanólico e na fração clorofórmica (f-CHCl<sub>3</sub>) (Felipe, 2014); Testes gerais de identificação: casearinas B, D, H, U,

casergrewiina F, norisoprenóide 9-hidróxi-4-megastimen-3-ona (Dos Santos, 2008).

*Diterpeno ent-kaurane obtidos do extrato metanólico das folhas:* sylvestrisídeos A e B (Wang e colaboradores, 2009); sylvestrisídeos C-E (Wang e colaboradores, 2009).

*Sesquiterpenos obtidos através do extrato etanólico das folhas:*  $\alpha$ -humuleno,  $\beta$ -elemeno, E-cariofileno, biciclogermacreno, germacreno-D, germacreno-A, valenceno (componentes majoritários)  $\alpha$ -gurjureno,  $\alpha$ -guaieno,  $\alpha$ -bisaboleno, E- $\beta$ -farneseno,  $\beta$ -chamigreno,  $\beta$ -eudesmol,  $\gamma$ -cadineno,  $\delta$ -cadineno, biciclogermacreno, epi- $\alpha$ -eudesmol (componentes minoritários) (Becker, 2008);

*Sesquiterpenos obtidos através do óleo essencial das folhas:* biciclogermacreno,  $\alpha$ -gurjuneno (Souza e colaboradores, 2007; Güntzel, 2008; Spandre, 2010; Aguilar, 2013; Silva e colaboradores, 2004?), germacreno D,  $\beta$ -elemeno (Souza e colaboradores, 2007; Güntzel, 2008; Spandre, 2010; Silva e colaboradores, 2004?), germacreno B (Souza e colaboradores, 2007; Spandre, 2010; Silva e colaboradores, 2004?),  $\alpha$ -humuleno (Souza e colaboradores, 2007; Güntzel, 2008; Spandre, 2010),  $\alpha$ -bisaboleno (Souza e colaboradores, 2007; Güntzel, 2008),  $\gamma$ -cadineno,  $\delta$ -cadineno (Souza e colaboradores, 2007; Güntzel, 2008; Spandre, 2010),  $\gamma$ -elemeno (Souza e colaboradores, 2007; Silva e colaboradores, 2004?),  $\alpha$ -zingibereno (Bou e colaboradores, 2014), cis-beta-ocimeno, delta-cardineno, delta-elemeno,

trans-cariofileno, trans-beta-guaieno (Silva e colaboradores, 2004?), óxido de cariofileno (Souza e colaboradores, 2007; Spandre, 2010; Silva e colaboradores, 2004?),  $\alpha$ -guaieno, germacreno-A (Güntzel, 2008; Spandre, 2010), E-cariofileno, E- $\beta$ -farneseno,  $\beta$ -chamigreno, valenceno,  $\beta$ -eudesmol, epi- $\alpha$ -eudesmol (Güntzel, 2008),  $\alpha$ -copaeno,  $\beta$ -bourboneno,  $\beta$ -gurjuneno,  $\gamma$ -muuroleno, bulnesol (Souza e colaboradores, 2007; Spandre, 2010),  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -cariofileno,  $\beta$ -busabolenol,  $\gamma$ -eudesmol, t-cadinol, t-muurolol, linalol, pulegona, eugenol, aromadendreno, allo-aromadendreno, cubebol, elemol, ledol, espatulenol, globulol, viridiflorol, guaiol, (Z,E)-farnesol (Souza e colaboradores, 2007),  $\alpha$ -bulseneno,  $\alpha$ -cadinol,  $\alpha$ -cubebeno, epi- $\alpha$ -cadinol,  $\beta$ -selineno,  $\delta$ -elemeno, ciclosativeno, trans-cariofileno, seicheleno, espatulenol, epóxido II humuleno, 1-epicubenol, guaiol, cubebol, valenceno, thunbergol (Spandre, 2010),  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno (Da Silva e colaboradores, 2008), longifoleno,  $\beta$ -selineno, germacreno-D, germacreno-B,  $\beta$ -gurjuneno,  $\gamma$ -muuruleno,  $\gamma$ -gurjuneno, biciclogermacreno,  $\delta$ -cadineno (Tininis e colaboradores, 2006).

Sesquiterpenos obtidos através do óleo essencial das flores: biciclogermacreno e germacreno-D (componentes majoritários),  $\alpha$ -copaeno,  $\alpha$ -humuleno,  $\delta$ -cadineno, (componentes minoritários) (Aguilar, 2013).

Sesquiterpenos obtidos do óleo volátil das folhas:  $\alpha$ -pineno,  $\alpha$ -copaeno,  $\alpha$ -gurgujeno,  $\alpha$ -cariofileno,  $\alpha$ -humuleno,  $\beta$ -bourboneno,  $\beta$ -elemeno,  $\beta$ -gurjuneno,  $\gamma$ -elemeno, pulegona, elemeno, aromandreno,

alloaromadendrene, muuroleno, germacreno-D, biciclogermacreno (Schneider e colaboradores, 2006).

Sesquiterpenos obtidos através de outros métodos: Extração com fluido supercrítico e Extração de baixa pressão:  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno (Da Silva e colaboradores, 2008); Fracionamento da fração diclorometano (FDM) por CG/MS: espatulenol (composto majoritário), ledol (Ameni, 2015); Cromatografia gasosa dos compostos voláteis:  $\alpha$ -copaeno,  $\alpha$ -humuleno,  $\alpha$ -muroleno,  $\beta$ -elemeno,  $\beta$ -cariofileno,  $\beta$ -cubebeno,  $\beta$ -cadineno,  $\beta$ -bourboneno, aloaromadendreno, cadina-1(6),4-dieno, cadina-1,4-dieno, muroleno, germacreno b, gemacreno d, biciclogermacreno, viridifloreno, calareno, cadala-1(10),3,8-trieno (Thomaz, 2014);

Monoterpenos obtidos do óleo volátil das folhas: linalol, eugenol (Schneider e colaboradores, 2006).

Monoterpenos obtidos do óleo essencial das folhas:  $\beta$ -pineno (Sousa e colaboradores, 2007);

Monossacarídeos e poliois do extrato fluido das folhas: D-ribofuranose, glucopirranose, galactofuranose; arabitol, glucitol, mio-inositol (Bento, 2013); (6S,9S)-6,9-dihydroxymegastiman-4-en-9-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, (6S,9S)-6,9-dihydroxymegastiman-4-en-9-O- $\beta$ -D-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucopyranoside (Wang e colaboradores, 2009).

Flavonoides dos extratos aquoso, etanólico e metanólico das folhas: flavonóis (Güntzel, 2008); catequina (Santos, 2012); flavonoides glicosídeos (Brant e colaboradores, 2014); ácido elágico, ácido 3'-O-metil elágico, ácido 3,3'-di-O-metil elágico, ácido 3-O-metil-3',4'-metilenodioxido elágico (Da Silva e colaboradores, 2008);

Flavonoides do extrato fluido por (HPLC/ MS-MS): Kaempferol, Quercetina (Ameni, 2015).

Neolignanas e lignanas do extrato metanólico das folhas: casearialignanas A-F e siringaresinol- $\beta$ -D-glucosídeo (Wang e colaboradores, 2010).

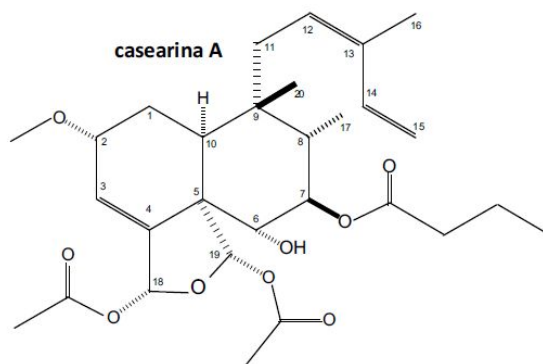
Ácidos graxos: por extração do óleo essencial das folhas: ácido hexanoico, ácido caproico (Alonso, 2007); por fracionamento da fração diclorometano por CG/MS: ácido palmítico, ácido palmítico isopropil éster, ácido esteárico (Ameni, 2015).

Outras substâncias encontradas em *C. sylvestris*: por cromatografia gasosa dos compostos voláteis: álcool benzílico (Schneider e colaboradores, 2006) e 2-trans-hexenal, 3-hexen-1-ol, (E) 2-hexen-1-ol, heptan-2-ol (Thomaz, 2014); por testes gerais de identificação: glicosídeos saponínicos, glicosídeos flavônicos, esteroides (Luz e colaboradores, 1998); cumarinas, compostos fenólicos, quinonas (agliconas) e heterosídicas, cardiotônicos (Güntzel, 2008);

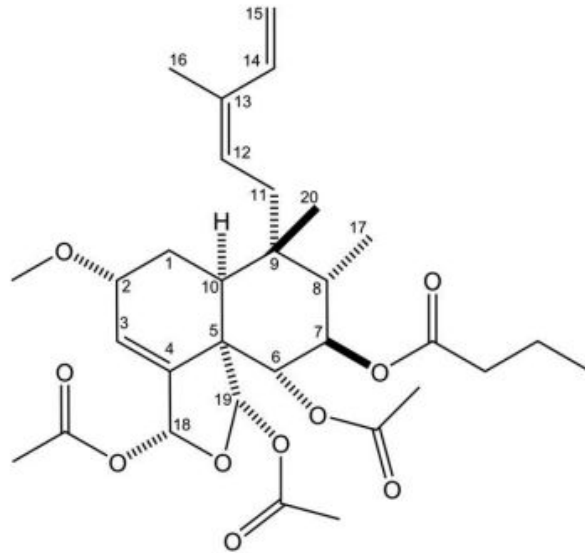


taninos (Luz e colaboradores, 1998; Alonso, 2007; Güntzel, 2008; Marino e colaboradores, 2009; Da Silva e colaboradores, 2009); saponinas e alcaloides (Alonso, 2007; Güntzel, 2008); antosianosídeos, ácidos graxos, polissacarídeos e flavonoides (Alonso, 2007); triterpenóides (Luz e colaboradores, 1998; Alonso, 2007). Além dos compostos mencionados acima, Wang e colaboradores (2009) identificaram um composto não-diterpenóide no extrato metanólico das folhas (N-metil-trans-4-hidroxi-L-prolina), um azoto clerodânico molecular (15-oxo-echinophyllin A) e norisoprenóides (icariside B5, byzantionoside B, blumenol B e blumenol C).

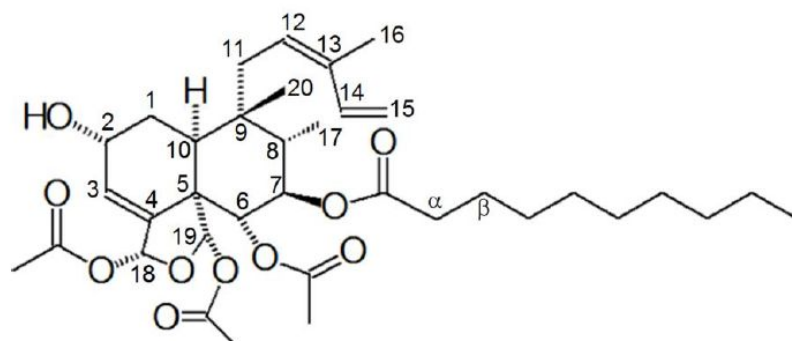
Figura 2 – Algumas substâncias identificadas em *C. sylvestris* Swartz.



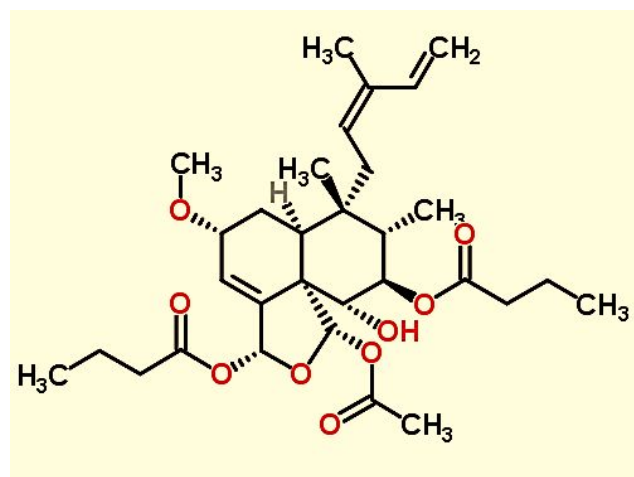
casearina A



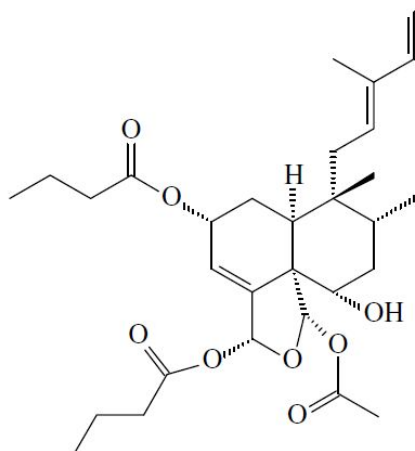
casearina B



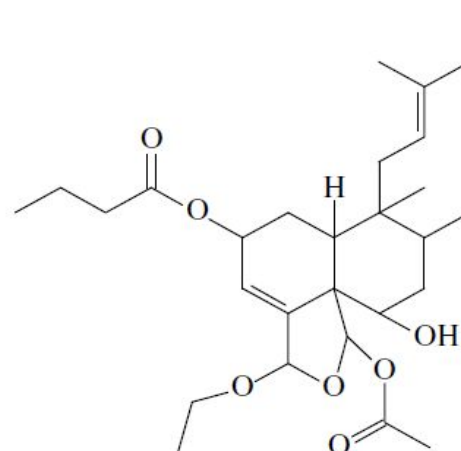
casearina C



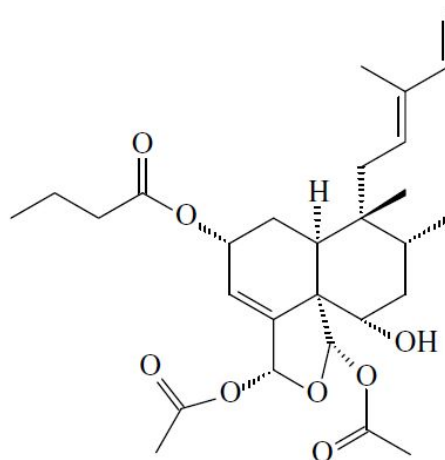
casearina J



casearina X



casearina Z



caseargrewiina F

## Atividades Biológicas e Farmacológicas descritas na literatura

### 1. Atividade antitumoral

A atividade antitumoral da espécie *Casearia sylvestris* foi atribuída por Itokawa e colaboradores (2000) às casearinas A, B, C e F, contra sarcoma 180A em

ratos. Ferreira (2006) analisou a atividade *in vitro* (linhagens celulares tumorais HL-60, K-562, MDA/MB-435, MDA/MB-231, PC-3, B-16 e em linfócitos humanos isolados de voluntários sadios) e em camundongos, e constatou que a casearina U apresentou valores de  $CI_{50}$  menores que  $1\mu\text{g/mL}$ . De acordo com o estudo, as casearinas L e O possuíram atividade contra leucemias, células de mama, células de próstata e melanoma murinho, e nas casearinas X e Y, manifestaram-se o potencial citotóxico de  $CI_{50}$  menores que  $4\mu\text{g/mL}$ .

Extratos hexânicos da casca do caule e raiz da espécie apresentaram valores baixos de  $IC_{50}$ , indicando efeito citotóxico para macrófagos da linha celular J774 (Napolitano e colaboradores, 2005). De Mesquita e colaboradores (2007) encontraram atividade citotóxica no extrato hexânico na madeira do tronco da espécie vegetal para as células L-6 (ratos) e MRC-5 (humano), com valores de  $1,7\mu\text{g/mL}$  e  $1,6\mu\text{g/mL}$  respectivamente.

De Lima (2008) expõe em sua pesquisa que os extratos hidroetanólicos adquiridos da planta inibem a reprodução celular das linhagens celulares leucêmicas humanas (HL-60, K-562, Daudi e REH).

Da Silva e colaboradores (2008) constataram citotoxicidade seletiva contra células tumorais humanas (HeLa, A-549 e HT-29) e macrófagos de camundongos no óleo essencial das folhas de *C. sylvestris*. Além disso, os autores verificaram que os sesquiterpenos  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno apresentaram resultados semelhantes ao óleo essencial da espécie. Estudos

de Da Silva e colaboradores (2009) verificaram dois ácidos isolados das folhas da planta – isobutil galato-3,5-dimetil éter e galato metil-3,5-dimetil éter – com possível potencial quimioterápico contra as células NK (Natural Killer Cell) em células de baço em ratos. De acordo com os autores, durante o crescimento do tumor ascítico de Ehrlich, há uma diminuição no nível de atividade de células NK (Natural Killer Cell) em células do baço, sugerindo que as células NK possam contribuir para a resistência natural do crescimento de tumor murino. Segundo o estudo, a administração de doses do extrato etanólico de 0,5mg/kg durante 4 dias consecutivos, demonstraram a restauração da citotoxicidade em células NK (cerca de 70 a 80%), comparando-se ao grupo controle de animais. A obtenção do extrato bruto por percolação apresentou atividade antitumoral em linhagens celulares HT29 (cólon), A549 (pulmão) e MDA-MB-231 (mama). De acordo com a pesquisa o extrato conseguiu eliminar 81% de células do cólon, 24% das células do pulmão e 53% das células cancerosas da mama, possuindo uma concentração letal (CL) de aproximadamente 5µg/ml (Guil-Guerrero e Campra, 2009).

Com base no trabalho de De Mesquita e colaboradores (2009), os extratos hexânicos obtidos da casca do caule e raiz da espécie, exibem efeito citotóxico frente linhagens celulares HCT-8 (cólon humano), MDA-MB-435 (melanoma) e SF-295 (cérebro), com valores de  $IC_{50}$  de 0,1µg/mL, 0,9 µg/mL e 1,3 µg/mL, respectivamente.

Em consonância, Dos Santos e colaboradores (2010) consideraram que a atividade citotóxica de células tumorais (leucemia, melanoma, glioblastoma, do cólon e do cancro) foi conferidas às substâncias: casearina X e caseargrewiina F, comparáveis à doxorubicina – antibiótico antitumoral pertencente à classe das antraciclina.

Ferreira e colaboradores (2010) encontraram evidências de que a casearina X provoca a morte celular por meio da apoptose em células tumorais HL-60. O estudo corroborou que além da casearina X, as casearinas L e O, demonstraram intenso efeito citotóxico sobre as células da leucemia.

Observou-se atividade antimutagênica e antigenotóxica em camundongos tratados com extrato etanólico de *C. sylvestris*, frente à biomassa obtida da queima da cana-de-açúcar. De acordo com o estudo, o efeito antimutagênico provavelmente é devido ao sinergismo entre os diterpenos clerodânico (Csipak, 2011).

A análise dos extratos bruto e supercrítico de *C. sylvestris* em camundongos, proporcionou atividade citostática e antitumoral para células MCF-7 e T-24, células de linhagens do câncer de mama e bexiga, respectivamente. Possivelmente o DNA das células cancerosas, seria o alvo molecular dos extratos da espécie, causando o ataque oxidativo às bases púricas e pirimídicas, levando a fragmentação do DNA e conseqüentemente, a apoptose das células. Estendendo ao mesmo estudo, constatou-se que nas

concentrações 0,1; 1 e 10mg/kg/dia do extrato supercrítico da espécie, constatou-se a inibição do crescimento do tumor ascítico de Ehrlich, através do mecanismo de ação descrito acima para os tumores de mama e bexiga. Além disso, o autor averiguou que em uma concentração do extrato bruto de 10mg/kg/dia há um aumento significativo do percentual de longevidade dos animais (Bücker, 2012).

Avaliou-se que *C. sylvestris* protege o DNA contra danos oxidativos e fotolesões induzidos pelo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (HepG2) e pelo UVC (MRC5). As classes que apresentaram maior citotoxicidade foram a casearina D e a caseargrewiina F (MRC5 e XP4PA). O estudo revela que a reparação do DNA é oriunda da redução da quantidade de células apoptóticas pelos diterpenos clerodânicos (Prieto, 2012). Estudo de Prieto e colaboradores (2013) propõe que a casearina B oferece proteção quimiopreventiva do DNA da linhagem celular HepG2.

Bou e colaboradores (2013) avaliou que o óleo essencial de *C. sylvestris* apresentou atividade citotóxica contra as linhagens HeLa (adenocarcinoma cervical), U87 (glioblastoma), Siha (carcinoma cervical) e HL60 (leucemia).

Estudos recentes verificaram que o extrato bruto e a fração clorofórmica da espécie exibiram efeito antiproliferativo sobre células MCF-7 (carcinoma humano de mama), causando a parada do ciclo celular na fase G1 e a indução à senescência celular (Felipe, 2014; Felipe e colaboradores, 2014). A substância responsável pela finalidade seria a casearina C onde seus extratos

proporcionariam efeito antitumoral *in vivo* para linhagens celulares do carcinoma de Ehrlich, através do mecanismo de indução a necrose e a apoptose celular. Outra classe estudada foi as fenilaminonaftoquinonas Q7 e Q9, que em associação ao ascorbato de sódio (ASC), apresentaram atividade citotóxica em células T24 (tumor de bexiga), proporcionando a indução do estresse oxidativo celular através da via ciclo redox, e conseqüentemente, a morte celular (Felipe, 2014).

Ferreira e colaboradores (2014) informam que as casearinas X e F exercem atividade antiproliferativa – indução a apoptose de células tumorais – e antitumoral para linhagens celulares HL-60 (leucemia), MDA-MB / 231, Hs578T, MX-1 (mama), PC-3, DU-145 (próstata), B16 / F-10 (pele) e S180 (sarcoma). Para Ameni (2015) o extrato metanólico de *C. sylvestris* mostrou atividade citotóxica para linhagens celulares (mama, colón, cérvix e pulmão), obtendo valores de  $IC_{50} \leq 5\mu\text{g/mL}$ .

## **2. Atividade anti-inflamatória e analgésica**

Observou-se atividade anti-inflamatória na reparação óssea do tratamento de ratos com decocto 5% da *C. sylvestris*. O processo fora parecido com a ação de fármacos alopáticos anti-inflamatórios não hormonais, inibindo a síntese de prostaglandinas, e conseqüentemente, causando a diminuição do número de macrófagos, fibroblastos e fibras de colágeno, impedindo a osteogênese (Sassioto e colaboradores, 2004).



O extrato aquoso de *C. sylvestris* inibiu as atividades enzimáticas e tóxicas de vários tipos de venenos de serpentes, através do bloqueio da PLA<sub>2</sub> (Anti-fosfolipase A<sub>2</sub>) (Borges e colaboradores, 2000). Ruppelt e colaboradores (1991)

informam que o extrato aquoso das folhas e da casca da espécie, apresentaram atividade analgésica em ratos contra picada de cobra, diminuindo o número de contorções e inibindo a difusão para a cavidade peritoneal.

Constatou-se nos extratos etanólicos e hexanólicos da casca do caule e da raiz de *C. sylvestris*, o processo de inibição na produção de NO (Óxido Nítrico), em macrófagos da linha celular J774, podendo ser uma potencial fonte de compostos utilizados como anti-inflamatórios (Napolitano e colaboradores, 2005). O óleo essencial de folhas da espécie exibiu ação anti-inflamatória em ratos. Realizaram-se testes do edema de pata, teste do tecido granulomatoso, da permeabilidade vascular e teste de contorção (Esteves e colaboradores, 2005).

Oshima-Franco e colaboradores (2005) informa que o extrato hidroalcolólico da planta poderá paralisar o tecido neuromuscular causada por Bothropstoxina-I (BthTX-I) no veneno de *Bothrops jararacuçu*, portanto há necessidade de testes de purificação e identificação das frações ativas do extrato, para elucidar e confirmar a atividade pesquisada.

Borges e colaboradores (2001) e Cavalcante e colaboradores (2007) corroboram a atividade antibotrópica do extrato aquoso das folhas de *C. sylvestris*, através da inibição do dano muscular e das atividades de bloqueio neuromuscular provocadas por serpentes do gênero *Bothrops* e suas toxinas PLA<sub>2</sub>, Lys49.

O extrato bruto hidroalcolólico extraído das folhas da espécie possui ação antinociceptiva (analgésica e anti-inflamatória) em camundongos, acometendo a diminuição do comportamento nociceptivo imunomediada, ou seja, diminui a frequência do animal lambar a pata, na indução por OVA (ovalbumina). Propusera-se que os efeitos antinociceptivos estejam ligados a ativação de um mecanismo mediado por receptores opióides, gerando a analgesia e a inibição do processo inflamatório (De Mattos e colaboradores, 2007).

Cintra-Francischinelli e colaboradores (2008), em um estudo, utilizando o extrato metanólico das folhas de *C. sylvestris* no bloqueio neuromuscular através da indução do veneno da *Bothrops jararacussu* e da sua toxina, bothropstoxina-I, constataram o aumento da ACh (Acetilcolina) e contração do bloqueio neuromuscular-antibotrópica. Sugere-se que a atividade farmacológica do extrato metanólico da planta, é devido a algum princípio farmacologicamente ativo exercendo uma sinergia entre a neutralização do bloqueio neuromuscular e a prevenção no surgimento de fibras mionecróticas.

Em outro estudo, o extrato aquoso da espécie exibiu ação inibitória frente ao veneno total de *Bothrops jararacussu* e por uma das isoformas da PLA<sub>2</sub> (Fosfolipase A<sub>2</sub>), a Asp49 BthTX-II – enzima purificada do veneno. Os compostos responsáveis pelas atividades farmacológicas foram o ácido elágico e seus três derivados, ácido 3'-O-metil elágico, ácido 3,3'-di-O-metil elágico, ácido 3-O-metil-3',4'-metilenodioxido elágico. Observou-se que nos arranjos contendo grupos hidroxila, os efeitos inibitórios de PLA<sub>2</sub> foram mais eficientes em comparação com os compostos com grupamento metoxila. O mecanismo de ação proposto pelos autores foi a inibição da enzima através da competitividade pelo sítio ativo, conseqüentemente, impedindo a formação do edema induzido em diferentes níveis (Da Silva e colaboradores, 2008).

Em adição, o extrato aquoso de *C. sylvestris*, revelou-se como um agente neutralizador das PLA<sub>2</sub>S Lys49 – miotoxina-II (MjTX-II) isolada do veneno da *Bothrops moojeni*; bothropstoxina-I (BthTX-I) isolada do veneno da *Bothrops jararacussu*; e piratoxina-I (PrTX-I) isolada do veneno da *Bothrops pirajai*. O estudo realizado em camundongos indica como mecanismo de ação, o bloqueio da transmissão neuromuscular induzido pelas três enzimas homólogas, ocasionando a despolarização da fibra muscular, originada pela ação desestabilizadora de membranas das toxinas (Cavalcante, 2009).

Cunha (2012) define que a aplicação tópica obtida do extrato aquoso da planta, poderá ser utilizada como um neutralizante parcial das lesões na musculatura esquelética (veneno da *Bothrops jararacussu*) induzindo o processo de

cicatrização. De acordo com o autor, além da proteção das fibras musculares sobre o efeito miotóxico do veneno, há estimulação da produção de fibroblastos e de colágeno entre as fibras musculares.

Souza (2010) informa que o extrato glicólico e a solução hidroalcoólica da espécie, juntamente com o laser In Ga P, apresentam atividade anti-inflamatória e cicatrizante em ratos. Os resultados obtidos na pesquisa demonstraram uma resposta imediata, intensa e duradoura em células inflamatórias, agindo desde a coagulação sanguínea, diminuindo o edema, à estimulação da angiogênese, em diferentes fases do processo de cicatrização de feridas dérmicas. Midená (2011) expõe que o extrato de propilenoglicol de *C. sylvestris*, testado no tecido subcutâneo de ratos, diminuiu o processo inflamatório, caracterizando o produto como um agente reparador, na formação de tecido fibrocelular.

Estendendo a série ao estudo da atividade anti-inflamatória, Albano e colaboradores (2013) informam que os animais testados (ratos) e tratados com o extrato bruto hidroalcoólico extraído das folhas de *C. sylvestris*, apresentaram atividade contra a inflamação em modelos de edema de pata e pleurisia induzidas por carragenina. O tratamento dérmico utilizado em ratos com o extrato hidroalcoólico das folhas de *C. sylvestris* exibiu a cura dos efeitos de queimaduras de segundo grau, através da inibição na produção de mediadores inflamatórios. (De Campos e colaboradores, 2015).

Werner e colaboradores (2015) demonstrou que a fração metanólica da planta pode potencialmente ser utilizada em doenças neuromusculares e na reversão da paralisia residual no período pós-operatório ou após a anestesia local. A atividade é devida à liberação de acetilcolina do terminal pré-sináptico através da ativação dos canais de sódio dependentes de voltagem.

De acordo com Gusman e colaboradores (2015) o extrato etanólico da espécie possui ação anti-inflamatória inibindo a quimiocina CCL2, com valores entre 125µg/mL a 250µg/mL, além de bloquear os mediadores pró-inflamatórios, reduzindo a liberação de TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha). Houve seletividade do extrato ativo para o TNF- $\alpha$ , apresentando um efeito anti-TNF- $\alpha$ , e bloqueio seletivo para a quimiocina CCL2. Segundo a pesquisa, a redução da liberação de TNF- $\alpha$  em extratos de *C. sylvestris* poderá ser utilizada em pacientes com artrite reumatoide, ao passo que, a administração de anticorpos monoclonais CCL2, um processo indicativo para o tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares, como a aterosclerose.

### **3. Atividade antiulcerogênica**

Basile e colaboradores (1990) expõem que o extrato etanólico da espécie foi administrado em ratos em dois grupos de animais (ratos), o primeiro para avaliação da secreção gástrica induzida pelo estresse cirúrgico durante 2 horas após a oclusão do piloro, e o segundo grupo avaliou-se as lesões agudas causadas por 17 horas de estresse e imersão na água, restritos à alimentação e constante iluminação fluorescente. De acordo com o estudo, o extrato

protegeu a mucosa do estômago dos animais (antiulcerativo), sendo idêntico ao efeito do misoprostol e da cimetidina para lesões moderadas.

Verificou-se a atividade antiulcerativa obtido da hidrodestilação do óleo essencial das folhas da planta. O composto responsável pela ação foi o sesquiterpeno biciclogermacreno. Em comparação a cimetidina, o óleo essencial inibiu 90% as úlcera gástricas induzidas pelo estresse, frente a inibição de 70% dos animais (ratos) tratados com a cimetidina (Esteves e colaboradores, 2005).

Dos Santos (2008) averiguou que o extrato etanólico de *C. sylvestris* proporcionou atividade antiulcerogênica ou citoprotetora em experimentos de úlceras induzidas por etanol em ratos, sendo os compostos responsáveis pela ação, as casearinas B, D, O, U e a caseargrewiina F, alcançando 100% de inibição no desenvolvimento de úlceras (v.o.).

O extrato seco de *C. sylvestris* foi avaliado em equinos, na permeabilidade gástrica à sacarose. O teste baseou-se na indução do extrato via sondagem nasogástrica ( $9\text{mg kg}^{-1}$  de peso dos animais) por sete dias. Houve um intervalo de 32 dias para que ocorresse a cicatrização das úlceras, e novamente os animais foram submetidos ao tratamento. Constatou-se, ao final dos testes, o aumento da concentração de sacarose na urina ( $P \leq 0,05$ ), conferindo ao extrato o efeito antiulcerogênico gástrico em equinos (Fialho e colaboradores, 2010).

Ameni (2015) realizou como teste, o modelo de indução de úlcera por etanol acidificado em ratos, e verificou que os extratos fluido e metanólico, assim como a fração diclorometano das folhas da espécie, possuíram atividade antiulcerativa, comparados ao lansoprazol (90% contra 80% de proteção).

#### 4. Atividade antioxidante

O extrato aquoso e etanólico de *C. sylvestris* exibiu atividade antioxidante *in vitro*, inibindo o radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picrihidrazila) em concentrações de 0,1mg. mL<sup>-1</sup> a 0,005mg. mL<sup>-1</sup> (Güntzel, 2008). De Araújo (2013) corrobora a ação antioxidante *in vitro* do extrato etanólico da planta, rico em casearinas. De acordo com a pesquisa, há uma redução na concentração do íon nitrito, 7,2µg mL<sup>-1</sup> (50% de redução, CE<sub>50</sub> de 3,7µg mL<sup>-1</sup>) e diminuição da produção de radicais hidroxila (61,6%; 6,4µg mL<sup>-1</sup>) e de TBARS - ácido tiobarbitúrico - (72,4%; 0,16µg mL<sup>-1</sup>). O autor explica que o mecanismo poderá decorrer da interação das casearinas com os respectivos sítios de ação e através do sequestro de espécies reativas.

O extrato etanólico das folhas proporcionou efeito antioxidante em linhagens celulares HepG2, através da indução de enzimas detoxificantes, devido a presença da casearina B. Averiguou-se que em concentrações de 0,08 e 0,15 µM, a casearina B reduz as espécies reativas de oxigênio intracelulares (ROS) gerado por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, comparadas ao veículo (Prieto e colaboradores, 2013).

Benelli e colaboradores (2013) informam que a extração com fluido supercrítico e a extração de baixa pressão de *C. sylvestris* apresentaram um potencial

antioxidante *in vitro*, devido às substâncias  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno, encontradas nos extratos. Brant e colaboradores (2014) expõem que o extrato metanólico da planta exibe ação antioxidante e cardioprotetora, reduzindo os lipídeos séricos e o estresse oxidativo das células em ratos. O estudo comprovou que o extrato previne o espessamento arterial e inibe a agregação plaquetária *in vitro*.

### 5. Atividade antimicrobiana e antifúngica

O óleo essencial da espécie apresentou atividade antimicrobiana *in vitro*, inibindo os micro-organismos: *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus*, *Staphylococcus epidermitis*, *Staphylococcus aureus* (Gram-positivas), e *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *Salmonella* (Gram-negativas), possuindo maior eficácia contra as bactérias Gram-positivas. Observou-se maior atividade do óleo essencial (1,3 $\mu$ g) para *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus* e *Staphylococcus epidermitis*, e menor inibição (12,8 $\mu$ g) para *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* e *Shigella flexneri*. Os autores indicam que provavelmente a ação antimicrobiana verificada no estudo, é devido ao  $\beta$ -pineno, o principal monoterpene encontrado em *C. sylvestris* (Schneider e colaboradores, 2006).

O decocto da planta tem um grande potencial antibacteriano desinfetante/antisséptico no tratamento de doenças de pele e mastite bovina. A avaliação antimicrobiana foi realizada *in vitro*, frente bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 6.538, *Rhodococcus equi* ATCC 11.229) e



bactérias Gram-negativas (*Salmonella Choleraesuis* ATCC 10.708, *Escherichia coli* ATCC 11.229). Houve inativação nas bactérias Gram-positivas na dose infectante  $10^6$  UFC/mL em 24 horas de contato. O decocto ainda inativou a *Salmonella Choleraesuis* em 8 horas de contato na dose  $10^7$  UFC/mL (Tresoldi, 2008).

Güntzel (2008) avaliou a ação antimicrobiana e fungicida do extrato etanólico e do óleo essencial das folhas de *C. sylvestris*, utilizando os ensaios: Concentração Inibitória Mínima (CIM), Concentração Bactericida Mínima (CBM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM). O autor constatou a atividade antimicrobiana no extrato etanólico para os micro-organismos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella setubal*, e no óleo essencial para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, responsáveis por gastroenterites e bacteremias. Segundo o estudo, o extrato etanólico exerceu atividade antifúngica para *Sacharomyces cerevisiae* e *Cryptococcus neoformans*, e inibiu o crescimento dos micro-organismos: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*.

Weckwerth e colaboradores (2008) informam que o extrato propilenoglicólico da planta apresentou maior eficácia frente linhagens do micro-organismo *Enterococcus faecalis*, isoladas da cavidade oral, inibindo 68% das estirpes das 50 cepas estudadas, em média 17,09mm de halo de inibição. A formulação de enxaguatório desenvolvida através da hidrodestilação do óleo essencial da

planta apresentou grande potencial antimicrobiano *in vitro* frente às espécies: *Streptococcus mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius* (Godoi, 2013).

Bonett e colaboradores (2012) pesquisaram a fungitoxicidade do extrato etanólico e do óleo essencial de onze plantas de famílias distintas. Constatou-se que o extrato etanólico de *C. sylvestris* impediu parcialmente o crescimento micelial do fungo *Colletotrichum gloeosporioides* – causador da antracnose, doença pós-colheita do mamoeiro –, obtido de frutos da *Carica papaya* L. (mamoeiro). Os autores notificam que a atividade fungitóxica depende da concentração, ou seja, quanto maior a concentração do derivado vegetal, maior poderá ser o potencial de ação.

Com base no estudo de Gonçalves (2012), o extrato acetato de etila de *C. sylvestris* apresentou atividade bacteriana anti-*Helicobacter pylori* e anti-*Streptococcus aureus* obtendo valores de CIM de 125µg/mL para as duas bactérias, e o extrato etanólico da planta, exibiu atividade anti-*H. Pylori* com valor de CIM de 750µg/mL. Além dos extratos pesquisados, analisou-se a fração de diterpenos da espécie e constatou-se a atividade bacteriana anti-*S. aureus* com valor de CIM de 31,25µg/mL, contudo não foi apresentada a atividade antibacteriana nos diterpenos purificados (casearina X e a caseargrewiina F). De acordo com o autor, sugere-se que os resultados poderão estar ligados ao sinergismo entre os compostos no fracionamento das substâncias, além da possibilidade da ação aditiva ou perda e degradação dos componentes dos extratos da espécie vegetal.

O extrato a 10% das folhas da espécie vegetal produziu atividade antibacteriana para *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina MRSA, em ratos (*ex vivo*). Analisou-se que o extrato reduziu o número de UFC/mL ( $p \leq 0,05$ ) nos fibromas infectados, em comparação aos grupos de animais controle e houve melhora na atividade antimicrobiana da amoxicilina (Silva, 2012).

Estendendo o estudo sobre a ação antimicrobiana de *C. sylvestris*, Bento (2013) e Bento e colaboradores (2014) confirmam que o extrato fluido (percolação) inibiu o crescimento *in vitro* dos fungos basidiomicetos degradadores de madeira: *Trametes villosa*, *Pycnoporus sanguineus* e *Ganoderma australe*, além de alterar a morfologia macro e microscópica desses micro-organismos. De acordo com as pesquisas, admite-se que o mecanismo de ação para a atividade antifúngica dos extratos, é devido a inibição das enzimas extracelulares: MnP (manganês peroxidase), lacase e fenoloxidase, e enzimas intracelulares: quitinase e  $\beta$ -1,3-glucanase, do mesmo modo, confere-se o estresse oxidativo gerado pelo aumento das enzimas do extrato aos fungos expostos.

O óleo essencial da *C. sylvestris* indicou atividade bactericida para *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei*. O halo de inibição da guaçatonga frente ao micro-organismo *L. casei* foi de 9,0mm, 7,0mm e 6,0mm nas concentrações 5,0 $\mu$ g/ $\mu$ L, 2,5 $\mu$ g/ $\mu$ L e 1,25 $\mu$ g/ $\mu$ L, respectivamente, comparadas

com clorexidina com a concentração controle 10µg/L. Assim como, verificou-se o halo de inibição frente ao *S. mutans*, com valores de 12,0mm e 6,0mm nas concentrações 5,0µg/µL e 2,5µg/µL, comparadas ao mesmo controle descrito acima (Nogueira e colaboradores, 2007).

## 6. Atividade acaricida

Becker (2008) examinou a atividade acaricida dos óleos essenciais de três espécies vegetais no extrato etanólico (0,5% e 2,0%), e analisou a composição dos extratos das plantas por cromatografia gasosa e espectrometria de massas. Segundo o estudo, a concentração 2,0% do extrato de *C. sylvestris* apontou para um potencial agente acaricida, frente ao ácaro *Tetranychus urticae*, após 72 horas de aplicação, podendo ser utilizado como pesticida natural e minimizando os efeitos de compostos sintéticos.

## 7. Atividade tripanocida e leishmanicida

De acordo com Bou (2014), foi observada atividade tripanocida dos diterpenos clerodânicos (A, B, G e J) do extrato metanólico de *C. sylvestris*, contra tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* e promastigotas de *Leishmania infantum*. Os resultados do estudo indicaram valores que variam entre 0,53µg/mL a 2,77µg/mL de IC<sub>50</sub>, em tripomastigotas de *T. cruzi* e valores de IC<sub>50</sub> variando entre 4,45µg/mL a 9,48µg/mL, das formas promastigotas de *L. infantum*. O estudo corrobora que há grande interação das casearinas A e B com a membrana plasmática de *T. cruzi*, mas não modificou a permeabilidade da membrana plasmática para o parasita *L. infantum*.

Antinarelli e colaboradores (2015) avaliaram 17 extratos metanólicos de diferentes espécies, dentre elas, a *C. sylvestris*, para atividade leishmanicida. De acordo com a pesquisa, verificou-se que o extrato dessa espécie proporcionou atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania* (*L. amazonenses*, *L. brasiliensis*, *L. chagasi* e *L. major*), nos seguintes valores de  $CI_{50}$ : 5,4  $\mu\text{g/mL}$ , 5,0  $\mu\text{g/mL}$ , 8,5  $\mu\text{g/mL}$  e 7,7  $\mu\text{g/mL}$ . Os pesquisadores afirmam que a atividade leishmanicida do extrato metanólico de *C. sylvestris* é mais eficaz do que o fármaco de referência miltefosina.

Analisou-se *in vitro* a atividade antiprotozoária de trinta e um extratos de treze plantas do cerrado brasileiro, contra as formas promastigotas de *Leishmania donovani* e amastigotas do *Trypanosoma cruzi*. A maior atividade foi observada no extrato etanólico das folhas, casca da raiz e das frutas de *C. sylvestris* para os dois tipos de protozoários, com valores de  $IC_{50}$  variando entre 0,3 $\mu\text{g/mL}$  a 10 $\mu\text{g/mL}$  (De Mesquita e colaboradores, 2005).

Estendendo-se ao estudo, De Mesquita e colaboradores (2007) analisaram vinte e sete espécies de plantas nativas do Cerrado brasileiro, utilizadas pelos curandeiros tradicionais para o tratamento da malária e de outras doenças da região. Os autores coletaram 204 tipos de extratos etanólicos e hexânicos por maceração e verificaram a atividade *in vitro* contra o protozoário *Plasmodium falciparum* (FcB1), resistente a cloroquina. Segundo a pesquisa, 32 extratos demonstraram uma inibição do crescimento do protozoário na concentração de

10µg/mL, tendo valores de IC<sub>50</sub> de 0,9 a 2,3µg/mL, dentre eles, o extrato hexânico das folhas, casca do caule e da raiz de *C. sylvestris*.

### **8. Aplicação para o herpes labial**

Estudos comprovam que o creme à base de tintura a 10% e da forma dinamizada em 3DH (medicamento homeopático) induziram a cicatrização em voluntários que apresentavam herpes labial, comparando-se com o creme Penciclovir a 1%. Verificou-se que além da cicatrização da lesão herpética labial, houve a redução da quantidade de dias para que ocorresse o total desaparecimento da ferida, em comparação com o creme controle. As duas formulações promoveram a diminuição do desconforto e da dor (Cury, 2005).

### **9. Ação protetora do DNA**

De Oliveira e colaboradores (2009) pesquisaram a ação protetora do DNA do extrato etanólico das folhas de *C. sylvestris* em camundongos. Segundo a análise, o composto responsável que confere a atividade protetora do DNA em baixas concentrações, é o diterpeno clerodânico caseargrewiina F.

### **10. Hipotrigliceridemiante**

Avaliou-se o extrato aquoso e hidroalcoólico das folhas de *C. sylvestris* sobre os níveis séricos de triglicérides em ratos. Admitiu-se que o tratamento oral de animais com o extrato hidroalcoólico tiveram uma redução nos níveis séricos

ao nível de 5% de triglicérides, ao contrário daqueles tratados oralmente pelo extrato aquoso (Werle e colaboradores, 2009).

## Regulamentações

A espécie está relacionada na lista RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS) (BRASIL, 2009), na Resolução RDC N° 10, de 9 de Março 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010), na 1ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011) e na 1ª edição da Farmacopeia do Brasil. Contudo, a planta não é mencionada nos Anexo I e II da legislação vigente, a RDC nº 26/2014.

## Toxicologia

15 elementos foram analisados em três espécies de *Casearia* (*C. decandra*, *C. obliqua* e *C. sylvestris*). De acordo com os autores, foram encontrados em *C. sylvestris*: Cromo (Cr), Manganês (Mn), Escândio (Sc), Ferro (Fe), Cloro (Cl), além de outros elementos químicos. Não foram encontrados nas amostras elementos tóxicos, como Mercúrio (Hg) e Antimônio (Sb), contudo, segundo o estudo, detectou-se Arsênio (As) e Cádmio (Cd) em concentrações baixas. Do ponto de vista farmacológico e toxicológico, a presença de baixas concentrações desses elementos não causa qualquer tipo de efeito (Yamashita e colaboradores, 2006).

Empregada em doses indicadas, os extratos de *C. sylvestris* geralmente possuem boa tolerância, portanto a administração em doses elevadas poderá provocar vômitos e diarreia (Alonso, 2007).

Verificou-se que nos ensaios de toxicidade aguda via oral, a casearina U possui bom índice terapêutico em animais, administrando-se doses de 30,0mg/Kg, 65,0mg/Kg e 172mg/Kg, sendo a última dose, cerca de 100 vezes maior do que a dose mínima efetiva 100% ( $DE_{100}$ ) para a atividade antiulcerogênica. De acordo com o autor a dose mínima de um extrato etanólico para a produção do efeito farmacológico em ratos, estaria em torno de 9,3mg/Kg (Dos Santos, 2008).

O uso terapêutico do óleo essencial da planta deve ser realizado com cautela. Necessita-se do controle da quantidade de óleo que atinge a corrente sanguínea, pois pode haver sensibilidade dos eritrócitos (humanos e bovinos) frente aos sesquiterpenos  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno, gerando toxicidade (Da Silva e colaboradores, 2008).

Avaliaram-se os extratos aquoso e etanólico nas larvas do microcrustáceo marinho *Artemia salina*, após a eclosão dos ovos da espécie em solução salina. Os valores encontrados foram comparados com os da literatura. Para o autor, as amostras do extrato etanólico, apresentaram atividade tóxica moderada, enquanto que o extrato aquoso não apresentou toxicidade no ensaio (Güntzel, 2008).

A casearina X obtida da extração etanólica das folhas de *C. sylvestris*, mostrou efeito citotóxico contra linhagens celulares CEM e HL-60, com valores de  $IC_{50}$  de 0,4 $\mu$ M respectivamente. Constatou-se que as casearinas L e O também



demonstraram forte efeito citotóxico frente às células leucêmicas, ao contrário, do (-) - ácido hardwickiico, que não apresentou citotoxicidade. Segundo o estudo, a atividade citotóxica das casearinas é relacionada com a estrutura altamente oxigenada. A casearina X exerce a citotoxicidade através da indução da apoptose, realçando o potencial das casearinas na produção de drogas antitumorais (Ferreira e colaboradores, 2010).

Ameni (2011) relata que não houve alterações macroscópicas e histológicas em ratos e ratas Wistar pela administração do extrato fluido de *C. sylvestris*. Contudo, em sua pesquisa verificou-se o aumento dos níveis séricos de proteína e albumina, e a diminuição de creatina, triglicérides e colesterol total, além de hipocloremia ou hiperclorêmia.

No estudo de toxicidade oral aguda, o extrato fluido de *C. sylvestris* não causou nenhum efeito tóxico em ratos. O mesmo foi verificado em tratamento do extrato em doses repetidas, tanto por 28 quanto por 90 dias. Verificou-se que o sistema imune não foi afetado pela administração do extrato fluido da espécie. Contudo avaliando-se os parâmetros bioquímicos, houve aumento nos níveis séricos de albumina e proteína e a diminuição de creatina, triglicérides e colesterol total, hipocloremia ou hiperclorêmia. Considera-se seguro o uso do EF dessa espécie, portanto são necessários estudos de avaliação pré-clínica, como genotoxicidade e de carcinogenicidade (Ameni, 2011).

Csipak (2011) avaliou o efeito genotóxico de compostos orgânicos extraídos do particulado da queima da cana-de-açúcar e constatou a atividade antigenotóxica e antimutagênica do extrato etanólico de *C. sylvestris*, assim como verificou a ação antigenotóxica das concentrações testadas da casearina

U. Não foi observado o efeito antimutagênico da casearina U, portanto o autor informa que a antimutagenicidade poderia ser explicada do sinergismo entre os diterpenos clerodânicos presentes no extrato etanólico da planta.

Com base no trabalho de Bücken (2012), extratos bruto e supercrítico exibiram atividade citotóxica e citostática para células MCF-7 e T-24, com valores de  $IC_{50}$  inferiores a  $30\mu\text{g/mL}$ . De acordo com o estudo, o alvo molecular dos extratos seria o DNA, e os compostos responsáveis pelos efeitos citotóxico e/ou citostático, seriam os diterpenos clerodânicos ( $\alpha$ -humuleno e  $\beta$ -cariofileno) e o ácido gálico, propondo-se a intercalação direta do DNA plasmidial, através do ataque oxidativo às bases púricas e pirimídicas, ocasionando a apoptose celular.

A casearina X, extraída do extrato etanólico de *C. sylvestris*, protege o DNA contra os efeitos nocivos dos poluentes atmosféricos oriundos da queima da cana, considerando-se antígeno tóxico em todas as concentrações, contudo não houve mutagenicidade nas células do sangue dos animais testados (ratos) (Prieto, 2012).

Purificado a partir do óleo essencial, o  $\alpha$ -zingibereno manifestou atividade citotóxica contra as linhagens celulares Siha, HeLa, L-87 e HL60, porém observou-se que os valores de  $IC_{50}$  foram maiores do que comparados ao óleo bruto da planta, podendo haver um sinergismo ou efeito aditivo entre o sesquiterpeno com outras substâncias presentes no óleo bruto. Avaliou-se a atividade citotóxica do  $\alpha$ -zingibereno contra células de melanoma murinho (B16F19-Nex2) e constatou-se valor de  $IC_{50}$  de  $27,0\mu\text{g/mL}$ , em comparação com o óleo essencial bruto, que obteve valor de  $IC_{50}$  de  $61,5\mu\text{g/mL}$ . Para os

autores, o óleo essencial bruto apresentou maior potencial citotóxico comparado com o sesquiterpeno  $\alpha$ -zingibereno (Bou e colaboradores, 2013). Estudos recentes avaliaram a genotoxicidade e a mutagenicidade da casearina B obtido do extrato etanólico das folhas de *C. sylvestris*. De acordo com o estudo, o composto apresentou atividade genotóxica para as células HepG2 em concentrações superiores a 0.30 $\mu$ M comparado à incubação com a enzima de FPG (DNA-Formamidopirimidina Glicosilase). O diterpeno clerodânico protege o DNA contra danos induzidos pelo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Prieto e colaboradores, 2013).

## **Ensaio Pré-clínicos e Clínicos**

### **Pré-clínicos**

De acordo com o trabalho de Dos Santos (2008), o extrato etanólico, a fração de extração em fase sólida – utilizando-se fracionamento biomonitorado – e as substâncias purificadas ou isoladas de *C. sylvestris* foram testados em ratos para avaliação de atividade antiulcerogênica. A toxicidade aguda foi determinada pela administração via oral de casearina U, em animais com peso corporal de 35,0, 65,0 e 172,0mg/kg; avaliou-se os animais por 14 dias e observou-se a quantidade de óbitos nas 72 horas. Os padrões adotados para a análise foram: depressão, excitação, diarreia, piloereção, convulsão, estereotipia, alterações na pelagem, no globo ocular e nas mucosas, sono e salivação, frequência respiratória e alterações nos pesos corporais. As

casearinas B, D, O e U e a caseargrewiina F, apresentaram atividade antiulcerogênica. Não foi observada a toxicidade aguda dos animais testados via oral pela casearina U, indicando um bom índice terapêutico (Dos Santos, 2008).

Com base no trabalho de Tresoldi (2008), o mesmo avaliou a atividade antimicrobiana do decocto da *C. sylvestris in vitro* em testes de 24 h de contato, frente aos micro-organismos: *Staphylococcus aureus*, *Rhodococcus equi*, *Salmonella Choleraesuis* e *Escherichia coli*. Segundo o estudo, o decocto inativou o efeito infectante do *S. aureus* e da *S. Choleraesuis*, contudo, não houve ativação para *E. coli*.

A atividade antibacteriana foi analisada por Da Silva (2012), que avaliou o efeito do extrato da espécie em estudo sobre a ação da amoxicilina no tratamento da infecção causada por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina MRSA, em ratos. De acordo com o trabalho, os animais foram infectados com MRSA ATCC 33591 e após 24 h do contato, foram divididos em cinco grupos: grupo controle 0h, grupo controle 24 h, grupo amoxicilina, grupo amoxicilina/*C. sylvestris* e grupo *C. sylvestris*; posteriormente, os granulomas retirados dos animais foram colocados em tubos de ensaio e após 18 h, contaram-se as colônias de MRSA que foram cultivadas em meio de cultura. O autor informa que houve redução no número de Unidade de Formação de Colônias - UFC/mL ( $p < 0.05$ ) do extrato testado, e também melhorou a atividade antimicrobiana da amoxicilina.

Em outro estudo recente com a espécie *C. sylvestris*, avaliou-se a citotoxicidade do extrato etanólico e das substâncias puras da espécie, frente às linhagens

celulares HepG2, MRC5 e XP4PA, nos seguintes ensaios com brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltrazólio] (MTT); sobrevivência clonogênica; ensaio do cometa; cálculo da concentração do peróxido de hidrogênio; atividade genotóxica e antigenotóxica; ensaio de morte celular; análise da atividade antioxidante em células HepG2 utilizando DCFDA (diacetato de diclorfluoresceína) e análise da indução da enzima quinona redutase. Constatou-se que houve genotoxicidade em concentrações elevadas dos produtos naturais de *C. sylvestris*, contudo, não foi observado efeito antiproliferativo em altas concentrações. De acordo com a pesquisa, os produtos naturais da espécie em questão foram eficientes na proteção do DNA contra danos causados pelo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e pelo UVC (ultravioleta C), apresentaram atividade antioxidante, exceto para a casearian D, e não houve indução da enzima quinona redutase (Prieto, 2012).

Com relação à atividade antioxidante da fração rica em casearinas (FC), a mesma foi avaliada através de três testes *in vitro*: remoção do metabólito nitrito (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>); remoção de radicais hidroxila (•OH) e na reação de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS). Verificou-se que as frações ricas em casearina da *C. sylvestris* possuem atividade antioxidante *in vitro* contra o íon nitrito, o radical hidroxila e o ácido tiobarbitúrico. Por outro lado, não houve garantias da possibilidade da ação antioxidante *in vivo* (De Araújo, 2013).

Há outros estudos efetuados na fase pré-clínica, como o teste realizado por De Araújo (2013), que teve como objetivo, analisar o comportamento de camundongos tratados com uma fração rica em casearinas. Em sua pesquisa, a FC foi solubilizada em DMSO 4%, dissolvida em água purificada e

administrada nos animais pela via intraperitoneal nas doses 2,5, 5, 10 e 25mg kg<sup>-1</sup> por uma semana. Para o grupo controle, utilizou-se o tratamento com DMSO 4% em água purificada e para o controle positivo, empregou-se o medicamento diazepam. De acordo com o estudo foram realizados os seguintes testes: teste do campo aberto, teste do labirinto em cruz elevado, teste do *rota rod* e análise estatística. O autor averiguou que na maior dose (25 mg.kg<sup>-1</sup>), a FC produziu nos animais diarreia e perda de peso, além de provocar a redução na atividade locomotora espontânea e exploratória. Diante disso, o estudo informa que provavelmente as alterações comportamentais dos animais testados são devidas às interações das casearinas com outras vias neuronais, como o sistema dopaminérgico.

De acordo com o trabalho de Ameni (2015) foram realizados testes com o extrato fluido (EF), o extrato metanólico bruto (EM), com a fração diclorometano (FDM) e com o extrato acetato de etila (ACT) da *C. sylvestris*. No estudo avaliaram-se a dosagem das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona reduzida (GHS) e glutathiona oxidada (GSSG); os níveis de peroxidação lipídica; a avaliação do sistema enzimático citocromo P450 (CYP); a atividade antiulcerogênica assim como a avaliação da citotoxicidade em animais tratados com os extratos. Segundo o autor, não houve alteração na atividade das enzimas SOD e CAT, contudo observou-se alterações no ciclo-redox das glutathionas; o EF da espécie não causou efeitos no complexo enzimático do citocromo P450; a atividade antiulcerogênica foi constatada nos extratos: EF, EM e fração FDM; e a ação citotóxica foi confirmada pelo EM de *C. sylvestris* (linhagens celulares cancerosas – mama, colón, cérvix e pulmão).

## **Clínicos**

Em um estudo duplo-cego, Cury (2005) analisou a eficácia de cremes à base de tintura de *C. sylvestris* a 10% e da forma dinamizada em 3DH (medicamento homeopático) para o tratamento de lesões herpéticas, em comparação com o creme Penciclovir 1% (Sigma Lab.). Foram submetidos ao teste, 121 voluntários que possuíam herpes labial, subdivididos em 3 grupos. Constatou-se que as duas formas testadas foram eficazes para a atividade cicatrizante de pessoas com lesões de herpes labial, portanto os cremes de *C. sylvestris* foram os que induziram a uma maior cicatrização, comparando-se com o creme de Penciclovir. Segundo o autor, a utilização de um medicamento fitoterápico e homeopático, poderá ser uma alternativa de baixo custo para a população, pois possui eficácia e segurança.

## **Precauções**

Gerais: O uso da planta deve ser evitado em tratamentos prolongados, devido a ação antagônica com a vitamina K, podendo causar acidentes hemorrágicos (Alonso,2007).

Gravidez: Não é recomendado a gestantes (Alonso, 2007; BRASIL, 2010; BRASIL, 2011).

Efeitos sobre a lactação: Está contra indicado para mulheres em fase de aleitamento (BRASIL, 2010; BRASIL, 2011).

Uso pediátrico: Não foram encontradas referências relativas a utilização em crianças.

## **Posologia**

No tratamento de lesões e como cicatrizante tópico, para dispepsia, gastrite e halitose, a infusão de 2g a 4g das folhas em 150mL de água é administrada em uma xícara (150mL) 3-4 vezes ao dia (BRASIL, 2010). De acordo com o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, o infuso poderá ser utilizado 2-3 vezes ao dia (BRASIL, 2011).



## Referências

ABSY, M.L.; SCAVONE, O. Sobre a morfologia e anatomia de *Casearia sylvestris* Swartz. **Boletim de Zoologia e Biologia Marinha**. v.30, p.641-676, 1973.

AGUILAR, P.P. **Análise fitoquímica comparativa de flores e folhas de *Casearia sylvestris* Swartz**. 2013. 75f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Araraquara, 2013.

ALBANO, M.N.; SILVEIRA, M.R.; DANIELSKI, L.G.; FLORENTINO, D.; PETRONILHO, F.; PIOVEZAN, A.P. Anti-inflammatory and antioxidant properties of hydroalcoholic crude extract from *Casearia sylvestris* Sw. (Salicaceae). **Journal of Ethnopharmacology**. v.147, n.3, p.612-617, 2013.

ALONSO, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora, 2007. 1143p.

AMENI, A.Z. **Estudo do extrato fluido de *Casearia sylvestris*: constituintes químicos, potencial terapêutico e interações medicamentosas**. 2015. 103f.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

AMORIM, C.C. Etnobotânica da “Medicina Campeira” na Região da Coxilha Rica, SC. *Rev. Bras. de Agroecologia*. v.4, n.2, p.1596-1599, 2009.

AMORIM, H.F. **Apresentação do programa de plantas medicinais e Fitoterapia da cidade do Rio de Janeiro: uma perspectiva longitudinal**. 2012. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação *Latu Sensu* em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos) - Instituto de Tecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2012.

ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP II (APG II). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. **Botanical Journal of the Linnean Society**. v.141, p.399-436, 2003.

ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP III (APG III). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. **Botanical Journal of the Linnean Society**. v.161, p.105-202, 2009.

ANTINARELLI, L.M.R.; PINTO, N.C.; SCIO, E.; COIMBRA, E.S. Antileishmanial activity of some Brazilian plants, with particular reference to *Casearia sylvestris*. **An Acad Bras Cienc**. v.87, n.2, p.733-742, 2015.

ANTONIO, G.D.; TESSER, C.D.; MORETTI-PIRES, R.O. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Revista Saúde Pública**, v.48, n.3, p.541-553, 2014.

ARAÚJO, E.J.F.; ARAÚJO, D.Y.M.L.; FREITAS, R.M.; FERREIRA, P.M.P. Aspectos toxicológicos da planta medicinal *Casearia sylvestris* Swartz: revisão de literatura. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.35, n.3, p.355-361, 2014.

BACKES, D. **Efeitos do Ácido Indolilacético (AIA) e Cinetina (KIN) no enraizamento de estacas de *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss. e *Casearia sylvestris* (Sw.)**. 2010. 56f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Santa Catarina, 2010.

BALDAUF, C.; KUBO, R.R.; SILVA, F.; IRGANG, B.E. “Ferveu, queimou o ser da erva”: conhecimentos de especialistas locais sobre plantas medicinais na região Sul do Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.11, n.3, p.282-291, 2009.

BARATA-SILVA, A.W.; MACEDO, R.L.G.; GOMES, J.E. Potencial de utilização de espécies arbóreas medicinais no Rio Grande do Sul. *Revista Científica Eletrônica de Engenharia Florestal*. n.6, p.1-6, 2005.

BASILE, A.C.; SERTIÉ, J.A.A.; PANIZZA, S.; OSHIRO, T.T.; AZZOLINI, C.A. Pharmacological assay of *Casearia sylvestris* I: preventive anti-ulcer activity and toxicity of the leaf crude extract. **Journal of Ethnopharmacology**. v.30, p.185-197, 1990.

BAYA, A. (2001). *Description taxonomica de especies utilizadas como medicinales em el Tropico de Cochabamba*. Cochabamba: Universidad Privada Del Valle, Cochabamba, Bolívia, 111p.

BECKER, C. **Avaliação da atividade acaricida de óleos essenciais de *Aconthospermum australe* (Loefl.) O. Kuntze, *Casearia sylvestris* Sw. *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq., em *Tetranychus urticae* Koch 1836 (Acari: Tetranychidae).** 2008. 49f. Dissertação (Mestrado em Ambiente e Desenvolvimento) - Centro Universitário UNIVATES, Rio Grande do Sul, 2008.

BENELLI, P.; AZEVEDO, E.C.; PEDROSA, R.C.; FERREIRA, S.R.S. Antioxidant potential of *Casearia sylvestris* extracts. In: III Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids Cartagena de Indias, 2013, Colombia. p.1-6.

BENTO, T.S. **Atividade antifúngica de extrato de *Casearia sylvestris* Swartz e *Casearia decandra* Jacq e seus efeitos sobre o metabolismo enzimático de três espécies de basidiomicetos deterioradores de madeira.** 2013. 121p. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal e Meio Ambiente) - Instituto de Botânica da Secretaria do Meio Ambiente, São Paulo, 2013.

BENTO, T.S.; TORRES, L.M.; FIALHO, M.B.; BONONI, V.L.R. Growth inhibition and antioxidative response of wood decay fungi exposed to plant extracts of *Casearia* species. **Letters in Applied Microbiology.** v.58, n.1, p.78-86, 2014.

BONETT, L.P.; MÜLLER, G.M.; WESSLING, C.R.; GAMELLO, F.P. Extrato etanólico de representantes de cinco famílias de plantas e óleo essencial da família Asteraceae sobre o fungo *Colletotrichum gloeosporioides* coletados de frutos de mamoeiro (*Carica papaya* L.) **Rev. Bras. de Agroecologia.** v.7, n.3, p.116-125, 2012.

BORGES, M.H.; SOARES, A.M.; RODRIGUES, V.M.; ANDRIÃO-ESCARSO, S.H.; DINIZ, H.; HAMAGUCHI, A.; QUINTERO, A.; LIZANO, S.; GUTIÉRREZ, J.M.; GIGLIO, J.R.; HOMSI-BRANDEBURGO, M.I. Effects of aqueous extract of *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae) on actions of snake and vee venoms and on activity of phospholipases A<sub>2</sub>. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**. v.127, n.1, p.21-30, 2000.

BORGES, M.H.; RODRIGUES, V.M.; OLIVEIRA, F.; FRANSCHESCHI, A.M.; RUCAVADO, A.; GIGLIO, J.R.; HOMSI-BRANDEBURGO, M.I. Neutralization of proteases from *Bothrops* snake venoms by the aqueous extract from *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae). **Toxicon**. v.39, n.12, p.1863-1869, 2001.

BORGES, F.A.; TRECCO, A.; BARROS, N.R.; MIRANDA, M.C.R.; PIERRI, E.G.; SANTOS, A.G.; HERCULANO, R.D. *Casearia sylvestris* Swartz extract release using Natural Rubber Latex biomembranes as carrier. **European Journal of Medicinal Plants**. v.4, n.2, p.1420-1430, 2014.

BORGES, F.A.; BOBOGNESI, L.F.C.; TRECCO, A.; DRAGO, B.C.; DE ARRUDA, L.B.; LISBOA FILHO, P.N.; PIERRI, E.G.; GRAEFF, C.F.O.; DOS SANTOS, A.G.; MIRANDA, M.C.R.; HERCULANO, R.D. Natural Rubber Latex: study of a novel carrier for *Casearia sylvestris* Swartz delivery. **ISRN Polymer Science**. v.2014, n.4, p.1-5, 2014.

BOU, D.D.; LAGO, J.H.; FIGUEIREDO, C.R.; MATSUO, A.L.; GUADAGNIN, R.C.; SOARES, M.G.; SARTORELLI, P. Chemical composition and cytotoxicity evaluation of essential oil from leaves of *Casearia sylvestris*, Its main

compound  $\alpha$ -zingiberene and derivatives. **Molecules**. v.18, n.8, p.9477-9487, 2013.

BOU, D.D.; TEMPONE, A.G.; PINTO, E.G.; LAGO, J.H.G.; SARTORELLI, P. Antiparasitic activity and effect of casearins isolated from *Casearia sylvestris* on *Leishmania* and *Trypanosoma cruzi* plasma membrane. **Phytomedicine**. v.21, p.676-681, 2014.

BRANT, N.M.F.; GASPAROTTO, F.M.; ARAÚJO, V.O.; MARASCHIN, J.C.; RIBEIRO, R.C.L.; LOURENÇO, E.L.B.; CARDOZO JUNIOR, E.L.; GASPAROTTO JUNIOR, A. Cardiovascular protective effects of *Casearia sylvestris* Swartz in Swiss and C57BL/6 LDLr-null mice undergoing high fat diet. **Journal of Ethnopharmacology**. v.154, p.419-427, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 de fevereiro de 2000. nº 40-E, 25 de fevereiro de 2000. Seção 1. p.25-26.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de março de 2010. nº 46, 10 de março de 2010. Seção 1. p.52-59.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 de abril de 2010b. nº 63, 05 de abril de 2010. Seção 1. p.85-87.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2011.126p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de maio de 2014a. nº 90, 14 de maio de 2014. Seção 1. p.52-61.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 4, de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e o registro e a notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 de junho de 2014b. nº 116, 20 de junho de 2014. Seção 1. p.86.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 66, de 26 de novembro de 2014. Altera o Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 de abril de 2010b. nº 230, 27 de novembro de 2014. Seção 1. p.46-47.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. São Paulo, 2011. 71p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS**. Brasília, 2006. 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2006.



BRASIL. Ministério da Saúde. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília, DF, 2006. 148p.

BRASIL. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. v.1, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de abril de 2010, nº 75, 22 de abril de 2010. Seção 1. p.75.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 1.102, de 12 de maio de 2010. Constitui Comissão Técnica e Multidisciplinar de elaboração e atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – COMAFITO. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de maio de 2010, nº 90, 13 de maio de 2010. Seção 1. p.59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 de março de 2013. nº 51, 15 de março de 2013. Seção 1. p.50-56.

BRATTI, C.; VIEIRA, M.; ZÁRATE, N.A.H.; OLIVEIRA, A.P.A.; MARAFIGA, B.G.; FERNANDES, S.S.L. Levantamento de plantas medicinais nativas da Fazenda Azulão em Dourados - MS. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.15, n.4, supl. I, p.675-683, 2013.

BÜCKER, N.C.F. **Efeito antitumoral e antiangiogênico de extratos bruto e supercrítico de *Bidens pilosa* e *Casearia sylvestris***. 2012. 113f. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

CARVALHO, E.S.; SANTOS, A.G.; CAVALHEIRO, A.J. Identificação de diterpenos clerodânicos em diferentes órgãos de *Casearia sylvestris* Swartz. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**. v.30, n.3, p. 277-284, 2009.

CAVALCANTE, W.L.G.; CAMPOS, T.O.; PAI-SILVA, M.D.; PEREIRA, P.S.; OLIVEIRA, C.Z.; SOARES, A.M.; GALLACCI, M. Neutralization of snake venom phospholipase A<sub>2</sub> toxins by aqueous extract of *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae) in mouse neuromuscular preparation. **Journal of Ethnopharmacology**. v.112, n.3, p.490-497, 2007.

CAVALCANTE, W.L.G. **Caracterização das atividades de PLA<sub>2</sub>s Lys49, isoladas de venenos de serpentes do gênero *Bothrops*, em preparação neuromuscular de camundongos e influência de agentes neutralizadores**. 2009. 64f. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

CHASE, M.W., ZMARZTY, S., LLEDÓ, M.D., WURDACK, K., SWENSEN, S.M., FAY, M.F. Whem in doubt, put it in Flacourtiaceae : a molecular phylogenetic analysis based on plastid *rbcL* DNA sequences. **Kew Bulletin**. v.57, p.141-181, 2002.

CINTRA-FRANCISCHINELLI, M.; SILVA, M.G.; ANDRÉO-FILHO, N.; GERENUTTI, M.; CINTRA, A.C.O.; GIGLIO, J.R.; LEITE, G.B.; CRUZ-HÖFLINGS, M.A.; RODRIGUES-SIMIONI, L.; OSHIMA-FRANCO, Y. Antibothropic action of *Casearia sylvestris* Sw. (Flacourtiaceae) Extracts. **Phytotherapy Res.** v.22, p.784-790, 2008.

COELHO, A.A.M.; DE PAULA, J.E.; ESPÍNDOLA, L.S. Efeito de extratos de plantas do Cerrado em *Dipetalogaster máxima* (Uhler) (Hemiptera, Reduviidae). **Revista Brasileira de Entomologia.** v.53, n.3, p. 444-451, 2009.

CSIPAK, A.R. **Potencial antimutagênico e antigenotóxico de compostos isolados da planta *Casearia sylvestris* em camundongos tratados com compostos extraídos da biomassa de queima de cana-de-açúcar.** 2011. 67f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

CUNHA, R.M. **Efeito do extrato aquoso de *Casearia sylvestris* sobre a neutralização e regeneração da mionecrose induzida pelo veneno da *Bothrops jararacussu* em camundongos: estudo morfológico e funcional.** 2012. 84f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2012.

CURY, V.G. **Eficácia terapêutica de *Casearia sylvestris* sobre herpes labial e perspectiva de uso em saúde coletiva.** 2005. 55f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2005.

DA SILVA, A.C.; BALZ, D.; DE SOUZA, J.B.D.A.; MORSCH, V.M.; CORRÊA, M.C.; ZANETTI, G.D.; MANFRON, M.P.; SCHETINGER, M.R.C. Inhibition of NTPDase, 5'-nucleotidase, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and acetylcholinesterase activities by subchronic treatment by *Casearia sylvestris*. **Phytomedicine**. v.13, n.7, p.509-514, 2006.

DA SILVA, S.J.; CALGAROTTO, A.K.; CHAAR, J.S.; MARANGONI, S. Isolation and characterization of ellagic acid derivatives isolated from *Casearia sylvestris* SW aqueous extract with anti-PLA2 activity. **Toxicon**. v.52, p.655-666, 2008.

DA SILVA, S.L.; CHAAR, J.S.; FIGUEIREDO, P.M.S.; YANO, T. Cytotoxic evaluation of essential oil from *Casearia Sylvestris* Sw on human cancer cells and erythrocytes. **Acta Amazonica**. v.38, n.1, p.107-112, 2008.

DA SILVA, S.L.; CHAAR, J.S.; YANO, T. Chemotherapeutic potential of two gallic acid derivative compounds from leaves of *Casearia sylvestris* Sw (Flacourtiaceae). **European Journal of Pharmacology**. v.608, n.1-3, p.76-83, 2009.

DA SILVA, M.A.B.; MELO, V.L.; RIBEIRO, R.V.; DE SOUZA, J.P.M.; LIMA, J.C.S.; MARTINS, D.T.O.; DA SILVA, R.M. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.** v.20, n.4, p.549-562, 2010.

DE ARAÚJO, E.J.F. **Estudos pré-clínicos da neurotoxicidade da fração rica em casearinas isolada das folhas da *Casearia sylvestris* Swartz.** 2013.

101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Piauí, Teresina.

DE CAMPOS, E.P.; TROMBINI, L.N.; RODRIGUES, R.; PORTELLA, D.L.; WERNER, A.C.; FERRAZ, M.C.; DE OLIVEIRA, R.V.M.; COGO, J.C.; OSHIMA-FRANCO, Y.; ARANHA, N.; GERENUTTI, M. Healing activity of *Casearia sylvestris* Sw. in second-degree scald burns in rodents. **BMC Res Notes**. v.8, p.1-8, 2015.

DE LIMA, M.P. **Influência dos extratos de *Casearia sylvestris*; *Bauhinia microstachya*; *Rauvolfia sellowii* e *Himatanthus lancifolius* sobre o comportamento de células HL-60.L-562, DAUDI e REH.** 2008. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

DE MATTOS, E.S.; FREDERICO, M.J.S.; COLLE, T.D.; DE PIERI, D.V.; PETERS, R.R.; PIOVEZAN, A.P. Evaluation of antinociceptive activity of *Casearia sylvestris* and possible mechanism of action. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 112, n.1, p.1-6, 2007.

DE MESQUITA, M.L.; GRELLIER, P.; MAMBU, L.; DE PAULA, J.E.; ESPINDOLA, L.S. In vitro antiplasmodial activity of Brazilian Cerrado plants used as traditional remedies. **Journal of Ethnopharmacology**. v.110, p.165-170, 2007.

DE MESQUITA, M.L.; DESRIVOT, J.; BORRIES, C.; FOURNET, A.; DE PAULA, J.E.; GRELLIER, P.; ESPINDOLA, L.S. Antileishmanial and trypanocidal activity

of Brazilian Cerrado plants. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** v.100, n.7, p.783-787, 2005.

DE MESQUITA, M.L.; DE PAULA, J.E.; PESSOA, C.; DE MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V.; GROUGNET, R.; MICHEL, S.; TILLEQUIN, F.; ESPINDOLA, L.S. Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines. **Journal of Ethnopharmacology**, v.123, p.439-445, 2009.

DE OLIVEIRA, A.M.; DOS SANTOS, A.G.; DOS SANTOS, R.A.; CSIPAK, A.R.; OLIVATO, C.; DA SILVA, I.C.; DE FREITAS, M.B.; BASSI, C.L.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V.S.; SILVA, D.H.S.; SAKAMOTO-HOJO, E.T.; TAKAHASHI, C.S.; SOARES, C.P. Ethanollic extract of *Casearia sylvestris* and Its clerodane diterpene (caseargrewiin F) protect against DNA damage at low concentrations and cause DNA damage at high concentrations in mice's blood cells. **Mutagenesis.** v.24, n.6, p.501-506, 2009.

DE SOUZA, C.D.; FELFILI, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta bot. bras.** v.20, n.1, p.135-142, 2006.

DEVIIENNE, K.F.; RADDI, M.S.G.; POZETTI, G.L. Das plantas medicinais aos fitofármacos. *Rev. Bras. Pl. Med.* v.6, n.3, p.11-14, 2004.

DIAS, J.P.S. **A Farmácia e a História** -Uma introdução à História da Farmácia, da Farmacologia e da Terapêutica. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2005.83p.

DO VALE, N.B. A Farmacobotânica, ainda tem lugar na Moderna Anestesiologia? *Rev. Bras. Anesthesiol.* v.52, n.3, p.368-380, 2002.

DOS SANTOS, A.G.; PEREZ, C.C.; TININIS, A.G.; BOLZANI, V.S.; CAVALHEIRO, A.J. Clerodane diterpenes from leaves of *Casearia sylvestris* Swartz. **Quim. Nova**. v.30, n.5, p.1100-1103, 2007.

DORIGONI, P.A.; GHEDINI, P.C.; FRÓES, L.F.; BAPTISTA, K.C.; ETHUR, A.B.M.; BALSISSEOTTO, B.; BÜRGER, M.E.; ALMEIDA, C.E.; LOPES, A.M.V.; ZÁCHIA, R.A. Levantamento de dados sobre plantas medicinais de uso popular no município de São João do Polêsine, RS, Brasil. I - Relação entre enfermidades e espécies utilizadas. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.4, n.1, p.69-79, 2001.

DOS SANTOS, A.G. **Identificação dos princípios ativos antiulcerogênicos das folhas de *Casearia sylvestris*: contribuição para o desenvolvimento de um fitoterápico.** 2008. 361f. Tese (Doutorado) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

DOS SANTOS, A.G.; FERREIRA, P.M.P.; VIEIRA JÚNIOR, G.M.; PEREZ, C.C.; TININIS, A.G.; SILVA, G.H.; BOLZANI, V.S.; COSTA-LOTUFO, L.V.; PESSOA, C.O.; CAVALHEIRO, A.J. Casearin X, Its degradation product na do ther clerodane diterpenes from leaves of *Casearia sylvestris*: evaluation of cytotoxicity against normal and tumor human cells. **Chemistry and Biodiversity**. v.7, n.1, p.205-215, 2010.

DUARTE, M.C.T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **MultCiência**. v.7, p.1-16, 2006.

ESPINOSA, J.; MEDEIROS, L.F.; SOUZA, A.; GÜNTZEL, A.R.C.; RÜCKER, B.; CASALI, E.A.; ETHUR, E.M.; WINK, M.R.; TORRES, I.L.S. Ethanolic extract of

*Casearia sylvestris* Sw exhibits *in vitro* antioxidant and antimicrobial activities and *in vivo* hypolipidemic effect in rats. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.17, n.2, p.305-315, 2015.

ESTEVEES, I.; SOUZA, I.R.; RODRIGUES, M.; CARDOSO, L.G.V.; SANTOS, L.S.; SERTIE, J.A.A.; PERAZZO, F.F.; LIMA, L.M.; SCHNEEDORF, J.M.; BASTOS, J.K.; CARVALHO, J.C.T. Gastric antiulcer and anti-inflammatory of the essential oil from *Casearia sylvestris* Sw. **Journal of Ethnopharmacology.** v.101, n.1-3, p.191-196, 2005.

FELIPE, K.B. **Estudo do mecanismo de ação antiproliferativa e antitumoral de extratos de *Casearia sylvestris* e de fenilaminonaftoquinonas associadas ou não ao ascorbato de sódio.** 2014. 170f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

FELIPE, K.B.; KVIECINSKI, M.R.; DA SILVA, F.O.; BÜCKER, N.F.; FARIAS, M.S.; CASTRO, L.S.E.P.W.; GRINEVICIUS, V.M.A.S.; MOTTA, N.S.; CORREIA, J.F.G.; ROSSI, M.H. PEDROSA, R.C. Inhibition of tumor proliferation associated with cell cycle arrest caused extract and fraction from *Casearia sylvestris* (Salicaceae). **Journal of Ethnopharmacology.** v.155, p.1492-1499, 2014.

FERREIRA, P.M.P. **Determinação do potencial antitumoral de diterpenos isolados das folhas de *Casearia sylvestris* Swarts.** 2006. 116f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará/Faculdade de Medicina, Ceará, 2006.



FERREIRA, P.M.P.; SANTOS, A.G.; TININIS, A.G.; COSTA, P.M.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V.S.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V.; MONTENEGRO, R.C.; PESSOA, C. Casearin X exhibits cytotoxic effects in leukemia cells triggered by apoptosis. **Chemico-Biological Interactions**. v.188, p.497-504, 2010.

FERREIRA, P.M.P.; COSTA-LOTUFO, L.V.; MORAES, M.O.; BARROS, F.W.A.; MARTINS, A.M.A.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V.S.; SANTOS, A.G.; PESSOA, C. Folk uses and pharmacological properties of *Casearia sylvestris*: a medicinal review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. v.83, n.4, p.355-361, 2011.

FERREIRA, P.M.P.; MILITÃO, G.C.G.; LIMA, D.J.B.; COSTA, N.D.J.; MACHADO, K.C.; DOS SANTOS, A.G.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V.S.; SILVA, D.H.S.; PESSOA, C. Morphological and biochemical alterations activated by antitumor clerodane diterpenes. **Chemico-Biological Interactions**. v.222, p.112-125, 2014.

FIALHO, S.S.; NOGUEIRA, G.M.; DUARTE, C.A.; PAIVA NETO, A.O.; MACORIS, D.G. *Casearia sylvestris* na permeabilidade gástrica à sacarose em equinos submetidos a protocolo de indução de úlcera gástrica. **Ciência Rural**. v.40, n.2, p.348-355, 2010.

**Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro.

Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em: 17 Abr. 2016

GARLET, T.M.B.; IRGANG, B.E. Plantas medicinais utilizadas na medicina popular por mulheres trabalhadoras rurais de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, **Brasil. Rev. Bras. Pl. Med.** v.4, n.1, p.9-18, 2001.

GIOMBELI, G. **A casearia sylvestris SW (GUAÇATONGA) é eficiente no combate da bactéria *Helicobacter pylori*?** 2007. 65f. Monografia Pós-Graduação Lato Sensu em Plantas Mediciniais - Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2007.

GODOI, A.P.T. **Estudo do óleo essencial de *Casearia sylvestris* e da formulação de enxaguatório bucal. Caracterização química, citotoxicidade, potencial antimicrobiano, e efeitos nas propriedades dos materiais odontológicos estéticos.** 2013. 90f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

GONÇALVES, E.C.A. **Avaliação da atividade antibacteriana de espécies vegetais utilizadas em doenças do trato digestório: *Baccharis trimera* (LESS.) DC. E *Casearia sylvestris* Swartz.** 2012. 52f. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

GUIL-GUERRERO, J.L.; CAMPRA, P. Cytotoxicity screenin of endemic plants from Guayana highlands. **Tropical Biomedicine.** v.26, n.2, p.149-154, 2009.

GÜNTZEL, A.R.C. **Avaliação das atividades farmacológicas de extratos de *Casearia sylvestris* Sw.** 2008. 68f. Dissertação (Mestrado em Ambiente e Desenvolvimento) - Centro Universitário UNIVATES - Rio Grande do Sul, 2008.

GUSMAN, G.S.; CAMPANA, P.R.V.; CASTRO, L.C.; CASTILHO, R.O.; TEIXEIRA, M.M.; BRAGA, F.C. Evaluation of the effects of some Brazilian medicinal plants on the production of TNF- $\alpha$  and CCL2 by THP-1 cells. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. v.2015, p.1-11, 2015.

HIRSCHMANN, G.S.; DE ARIAS, A.R. A survey of medicinal plants of Minas Gerais, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**. v.29, p.159-172, 1990.

HOEHNE, F.C. Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. São Paulo, Graphicars, 355p., 1939.

Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <[www.inpi.gov.br](http://www.inpi.gov.br)>. Acessado em 23 de Jan. de 2016.

ITOKAWA, H.; TOTSUKA, N.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; IITAKA, Y.; SCHENKEL, E.P.; MOTIDOME, M. New antitumor principles, casearins A-F, for *Casearia sylvestris* Sw. (Flacourtiaceae). **Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**. v.38, n.12, p.3384-3388, 1990.

ITOKAWA, H.; TAKEYA, K.; HITOTSUYANAGI, Y.; MORITA, H. Anti tumor compounds isolated from higher plants. **Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**. v.24, Part E, p.269-350, 2000.

LUZ, S.F.B.; SATO, M.E.O.; DUARTE, M.R.; SANTOS, C.A.M. Parâmetros para o controle da qualidade de folhas de *Casearia sylvestris* SW. - Guaçatonga. Rev. Bras. Farmacogn. v.7-8. n.1, p. 1-11, 1998.

LUZ, M.T. Cultura contemporânea e Medicinas Alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do Século XX. **Physis: Rev. Saúde Coletiva**. v.15, p.145-176, 2005.

MARDEGAN, R.C. **Atividade inibitória de extratos vegetais sobre *Candidaspp* e sobre proteínas sintetizadas por *Candida albicans***. 2007. 93f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas/Faculdade de Odontologia de Piracicaba, São Paulo, 2007.

MARINO, D.C.; SABINO, L.Z.L.; ARMANDO JUNIOR, J.; RUGGIERO, A.A.; MOYA, H.D. Analysis of the Polyphenols content in medicinal plants based on the reduction of Cu(II)/Bicinchoninic complexes. **J. Agric. Food Chem.** v.57, p.11061-11066, 2009.

MARQUETE, R.; MANSANO, V.F. A new species of *Casearia* (Salicaceae) from Southeastern Brazil. **Novon: A Journal for Botanical Nomenclature**. v.20, n.2, p.179-181, 2010.

MARQUETE, R. **O gênero *Casearia* Jacq. no Brasil**. 2010. Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Botânica Tropical (ENBT), Rio de Janeiro, 2010.

MARQUETE, R. MANSANO, V.F. A new species of *Casearia* (Salicaceae) from Brazil. **Journal of Systematics and Evolutions**. v.51, n.2, p.228-229, 2013.

MARQUETE, R.; TORRES, R.B.; MEDEIROS, E.S. *Salicaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível

em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB14384>>. Acesso em: 04 Abr. 2016.

METCALFE, C.F.; CHALK, L. Anatomy of the dicotyledons: leaves, stem and wood in relation to taxonomy with notes on economic uses. Clarendon Press, Oxford, 1950.

MIDENA, R.Z. **Análise da reação do tecido subcutâneo de ratos à implantação de pastas de hidróxido de cálcio associadas a diferentes substâncias.** 2011. 124p. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) - Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo, Bauru.

MOREIRA, D.L.; GUARIM-NETO, G. Usos múltiplos de plantas do cerrado: um estudo etnobotânico na comunidade Sítio Pindura, Rosário Oeste, Mato Grosso, Brasil. **Polibotânica.** n.27, p.159-190, 2009.

NAPOLITANO, D.R.; MINEO, J.R.; DE SOUZA, M.A.; DE PAULA, J.F.; ESPINDOLA, L.S.; ESPINDOLA, F.S. Down-modulation of nitric oxide production in murine macrophages treated with crude plant extracts from the Brazilian Cerrado. **Journal of Ethnopharmacology.** v.99, p.37-41, 2005.

NOGUEIRA, M.A.; DIAZ, M.G.; TAGAMI, P.M.; LORSCHHEIDE, J. Atividade microbiana de óleos essenciais e extratos de própolis sobre bactérias cariogênicas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v.28, n.1, p. 93-97, 2007.

OBERLIES, N.H.; BURGESS, J.P.; NAVARRO, H.A.; PINOS, R.E.; FAIRCHILD, C.R.; PETERSON, R.W.; SOEJARTO, D.D.; FARNSWORTH, N.R.; KINGHORN, A.D.; WANI, M.C.; WALL, M.E. Novel bioactive clerodane

diterpenoids from the leaves and twigs of *Casearia sylvestris*. **Journal of Natural Products**. v.65, n.2, p.95-99, 2002.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, **Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005**, Ginebra, Organización Mundial de La Salud, 2002 (documento de referencia WHO/EDM/TRM/2002.1).

OSHIMA-FRANCO, Y.; ALVES, C.M.V.; ANDRÉO FILHO, N.; GERENUTTI, M.; CINTRA, A.C.O.; LEITE, G.B.; RODRIGUES-SIMIONI, L.; SILVA, M.G. Neutralization of the neuromuscular activity of Bothropstoxin-I, a myotoxin from *Bothrops jararacussu* snake venom, by a hydroalcoholic extract of *Casearia sylvestris* Sw. (Guaçatonga). **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.** v.11, n.4, p.465-478, 2005.

PASSARELI, F. **Preparação e caracterização de casearinas de *Casearia sylvestris* como padrão fitoquímico**. 2010. 185f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.

PEREIRA, Z.V.; MUSSURY, R.M.; DE ALMEIDA, A.B.; SANGALLI, A. Medicinal plants used by Ponta Porã community, Mato Grosso do Sul State. **Maringá**, v.31, n.3, p.293-299, 2009.

PINTO, D.C.M. **A Fitoterapia no tratamento da obesidade**. 2013. 42f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

PINTO, A.Z.L.; DE ASSIS, A.F.S.; PEREIRA, A.G.; PASA, M.C. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais comercializadas no mercado do Porto em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Flovet**. n.5, p.51-70, 2013.

PITA, J.R.; PEREIRA, A.L. A arte farmacêutica no século XVIII, a farmácia conventual e o inventário da Botica do Convento de Nossa Senhora do Carmo (Aveiro). **Àgora - Estudos Clássicos em Debate**. v.14, n.1, p.227-268, 2012.

PRIETO, A.M. **Avaliação de reparo de DNA e atividade antioxidante do extrato etanólico e substâncias isoladas de *Casearia sylvestris***. 2012. 155f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.

PRIETO, A.M.; SANTOS, A.G.; OLIVEIRA, A.P.S.; CAVALHEIRO, A.J.; SILVA, H.S.; BOLZANI, V.S.; VARANDA, E.A.; SOARES, C.P. Assessment of the chemopreventive effect of casearin B, a clerodane diterpene extracted from *Casearia sylvestris* (Salicaceae). **Food and Chemical Toxicology**. v.53, p.153-159, 2013.

RODRIGUES, V.E.G.; DE CARVALHO, D.A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do Cerrado na região do Alto Rio Grande - Minas Gerais. **Ciênc. Agrotec**. v.25, n.1, p.102-123, 2001.

ROZZA, A.L.; PELLIZZON, C.H. Essential oils from medicinal and aromatic plants: a review of the gastroprotective and ulcer-healing activities. **Fundamental & Clinical Pharmacology**. v.27, p.51-63, 2013.

RUPPELT, B.M.; PEREIRA, E.F.R.; GONÇALVES, L.C.; PEREIRA, N.A. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as

anti-snake venom – I. Analgesic and anti-inflammatory activities. **Mem. Ins. Oswaldo Cruz.** v.86, suppl. II, p.203-205, 1991.

SAAD, G.H. *et al.* **Fitoterapia contemporânea:** tradição e ciência na prática clínica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.402p.

SANTOS, K.C. **Estudos fitoquímicos e avaliação da atividade antitumoral de extratos vegetais da *Casearia sylvestris* nanoencapsulados.** 2012. 118f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2013.

SASSIOTO, M.C.P.; CARDOSO FILHO, F.; FACCO, G.G. SODRÉ, S.T.; NEVES, N.; PURISCO, S.U.; FARIAS, A.G. Efeito da *Casearia sylvestris* no reparo ósseo com matriz óssea bovina desvitalizada em ratos. **Acta Cir Bras.** v.19, n.6, p. 637-641, 2004.

SCHNEIDER, N.F.Z.; MOURA, N.F.; COLPO, T.; FLACH, A. Composição química e atividade antimicrobiana do óleo volátil de *Casearia sylvestris* Swart. **Rev. Bras. Farm.** v.87, n.4, p.112-114, 2006.

SELVANAYAHGAM, Z.E., GNANEVENDHAM, S.G., BALAKRISHNA, K. Antisnake venom botanicals from ethnomedicine. **Journal of Herbs Spices & Medicinal Plants.** v.2, p.45-100, 1994.

SILVA, I.A. **Efeito do extrato da guaçatonga (*Casearia sylvestris*) sobre a atividade antimicrobiana da amoxicilina contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina.** 2012. 32f. Trabalho de Conclusão de Curso



-Universidade Estadual de Campinas/Faculdade de Odontologia de Piracicaba, São Paulo, 2012.

SILVA, M.A.S.; MARQUES, M.O.M.; FERRI, A.F.; MING, L.C. **Composição e teor do óleo essencial de duas variedades de Guaçatonga do Cerrado e**

**Mata.** [2004?] Disponível em:

<[http://www.abhorticultura.com.br/biblioteca/arquivos/Download/Biblioteca/44\\_523.pdf](http://www.abhorticultura.com.br/biblioteca/arquivos/Download/Biblioteca/44_523.pdf)>. Acessado em 4 Julho de 2015, 16:30:10.

SLEUMER, H.O. Flora Neotropica Monograph n.22 (Flacourtiaceae). New York: The new York Botanical Garden, 499p., 1980.

SOUSA, F.G.; SCHNEIDER, N.F.Z.; MENDES, C.E.; MOURA, N.F.; DENARDIN, R.B.N.; MATUO, R.; MANTOVANI, M.S. Clastogenic and anticlastogenic effect of the essential oil from *Casearia sylvestris* Swartz. **Journal of Essential Oil Research.** v.19, p.376-378, 2007.

SOUZA, A.P.G.F. **Efeitos da *Casearia sylvestris* Swartz (Guaçatonga) e do laser In Ga P nas diferentes fases do processo de cicatrização de feridas dérmicas.** 2010. 125f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2010.

SPANDRE, P. **Produção de óleo essencial e propagação vegetativa de *Casearia sylvestris* Swartz.** 2010. 197f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

STEVENS, P. F. (2001). Angiosperm Phylogeny Website. Disponível em: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>. Acessado em 5 de Outubro de 2015.

THADEO, M., AZEVEDO, A.A., MEIRA, R.M.S.A. Foliar anatomy of neotropical Salicaceae: potentially useful characters for taxonomy. **Plant Systematic Evolution**. v.200, p.2073-2089, 2014.

THOMAZ, L.L. **Dinâmica de metabólitos secundários em variedades de *Casearia sylvestris* e estudos iniciais de Biologia Molecular relacionados aos genes das enzimas GGPP sintase e chiquimato desidrogenase (DHS)**. 2014. 101f. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

TININIS, A.G.; ASSONUMA, M.M.; TELASCREA, M.; PEREZ, C.C.; SILVA, M.R.S.R.M.; FAVORETO, R.; CAVALHEIRO, A.J. Composição e variabilidade de *Casearia sylvestris* SW. **Rev. Bras. Pl. Med. Botucatu**. v.8, n.4, p132-136, 2006.

TOMAZI, L.B.; AGUIAR, P.A.; CITADINI-ZANETTE, V.; ROSSATO, A.E. Estudo etnobotânico das árvores medicinais do Parque Ecológico Municipal José Milanese, Criciúma, Santa Catarina, Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.16, n.2, p.450-461, 2014.

TORRES, A.R.; OLIVEIRA, R.A.G.; DINIZ, M.F.F.; ARAUJO, E.C. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.4, p.373-380, 2005.

TRESOLDI, G. **Atividade antimicrobiana desinfetante “in vitro” de extrações vegetais (decoctos) frente bactérias padronizadas de interesse em medicina veterinária - Sub-projeto *Casearia sylvestris* e *Polygonum hydropiperoides***. 2008. 52f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

VENDRUSCOLO, G.S.; SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A. Etnobotânica no Rio Grande do Sul: análise comparativa entre o conhecimento original e atual sobre as plantas medicinais nativas. **Pesquisas, Botânica**, n.56, p.285-322, São Leopoldo: In Instituto Anchieta de Pesquisas, 2005.

VENDRUSCOLO, G.S.; MENTZ, L.A. Levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Iheringia, Sér. Bot.** v.61, n.1-2, p.83-103, 2006.

WANG, W.; ALI, Z.; LI, X-C.; KHAN, I.A. Clerodane and ent-Kaurane diterpene glycosyl and glycoside derivatives from leaves of *Casearia sylvestris*. **Helvetica Chimica Acta**. v.92, 1829-1839, 2009.

WANG, W.; ZHAO, J.; WANG, Y-H.; SMILLIE, T.A.; LI, X-C.; KHAN, I.A. Diterpenoids from *Casearia sylvestris*. **Planta Med.** v.75, p.1436-1441, 2009.

WANG, W.; ALI, Z.; LI, X-C.; SMILLIE, T.A.; GUO, D-A.; KHAN, I.A. New clerodane diterpenoids from *Casearia sylvestris*. **Fitoterapia**. v.80, p.404-407, 2009.

WANG, W.; LI, X-C.; ALI, Z.; KHAN, I.A. Two new C<sub>13</sub> *nor*-isoprenoids from leaves of *Casearia sylvestris*. **Chem. Pharm. Bull.** v.57, n.6, p.636-638, 2009.

WANG, W.; ALI, Z.; LI, X-C.; KHAN, I.A. Neolignans from the leaves of *Casearia sylvestris* Swartz. **Helvetica Chimica Acta.** v.93, p.139-146, 2010.

WECKWERTH, P.H.; DOS SANTOS, F.; DUARTE, M.A.H.; VIVAN, R.R.; WECKWERTH, A.C.V.B. Comparação da atividade antimicrobiana *in vitro* de diferentes antibióticos e extratos hidroalcoólicos e infusão de *Casearia sylvestris* Swart (Guaçatonga) frente a linhagens de *Enterococcus faecalis* da cavidade oral. **Salusvita.** v.27, n.2, p.259-274, 2008.

WERLE, A.L.B.; ZANETTI, G.D.; CERON, C.S.; MANFRON, M.P. Avaliação da atividade de *Casearia sylvestris* Swartz (Flacourtiaceae) sobre os níveis séricos de triglicerídeos em ratos. **Rev. Bras. Farmacogn.** v.19, n.2A, p.400-402, 2009.

WERNER, A.C.; FERRAZ, M.C.; YOSHIDA, E.H.; TRIBUIANI, N.; GAUTUZ, J.A.A.; SANTANA, M.N.; DEZZOTI, B.A.; DE MIRANDA, V.G.; FORAMIGLIO, A.L.; ROSTELATO-FERREIRA, S.; TAVARES, R.V.S.; HYSLOP, S.; OSHIMA-FRANCO, Y. The facilitatory effect of *Casearia sylvestris* Sw. (guaçatonga) fractions on the contractile activity of Mammalian and Avian neuromuscular apparatus. **Current Pharmaceutical Biotechnology.** v.16, n.5, p.468-481, 2015.

YAMASHITA, C.I. **Estudo sobre os constituintes inorgânicos presentes em diferentes espécies da planta medicinal do gênero *Casearia* coletadas em regiões distintas da Mata Atlântica, SP.** 2006. 130f. Dissertação (Mestrado

em Ciências na área de Tecnologia Nuclear) - Universidade de São Paulo.

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.