

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E TOXICIDADE AGUDA DAS FLORES DE  
*Carnegiea gigantea* (ENGELM) BRITTON & ROSE**

**PHYTOCHEMICAL PROSPECTS AND ACUTE TOXICITY OF *Carnegiea gigantea*  
FLOWERS' (ENGELM) BRITTON & ROSE**

Anna Luíza Simioni Ferrari<sup>1</sup>, Karine Amanda Costa, Valéria Ferreira<sup>1</sup>, Alexandra Luiza Buliam<sup>1</sup>, Richard da Silva Pereira Calazans<sup>1</sup>, Graciele Dina da Silva Faria<sup>1</sup>, Jeferson de Oliveira Salvi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicas/os de Farmácia do CEULJIULBRA

<sup>2</sup>Orientador/ Faculdade Panamericana de Ji-Paraná (UNIJIPA)

\*Autor correspondente: [jeferson.o.salvi@ulbra.edu.br](mailto:jeferson.o.salvi@ulbra.edu.br)

**RESUMO**

O presente estudo teve como objetivo identificar os metabólitos secundários e avaliar a atividade tóxica das flores de *Carnegiea gigantea*, planta popularmente conhecida como Cacto gigante ou Saguaro. A prospecção fitoquímica foi realizada por meio de testes qualitativos colorimétricos validados, desta forma, se observou a presença de alcaloides, cumarinas, flavonoides, saponinas e taninos nos infusos das flores. A toxicidade aguda foi investigada pelo teste de letalidade frente ao microcrustáceo *Artemia salina* e demonstrou uma DL<sub>50</sub> de 8.128 µg/mL, classificando a espécie vegetal em questão como atóxica. Acredita-se que estudos toxicológicos com plantas indicadas e comercializadas para fins medicinais são importantes porque contribuem com a medicina popular e auxiliam no estabelecimento do limiar entre a promoção à saúde e os possíveis efeitos deletérios à mesma. Concluiu-se que a determinação da composição química das flores, bem como, a investigação dos parâmetros toxicológicos *in vitro* são importantes para fomentar a investigação *in vivo* sobre os efeitos da *Carnegiea gigantea* em diferentes sistemas biológicos.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais. Saguaro. Cacto gigante. Metabólitos secundários. *Screening* fitoquímico. *Artemia salina*.

**ABSTRACT**

This study aimed to identify the secondary metabolites and evaluate a cytotoxic activity of *Carnegiea gigantea* flowers, plant popularly known as giant cactus or Saguaro. The phytochemical prospects was performed by validated qualitative colorimetric tests, highlighting the presence of alkaloids, coumarins, flavonoids, tannins and saponins in infusions of flowers. The acute toxicity was analyzed by the *Artemia salina* lethality test and demonstrates an LD<sub>50</sub> of 8.128 µg/mL, which classifies the vegetal species as non-toxic. It is believed that toxicological studies with plants listed and marketed for medicinal purposes are important because they contribute to folk medicine and help in establishing the threshold between health promotion and possible deleterious effects on it. It is concluded that the determination of the chemical composition of plant flowers as well as the investigation of *in vitro* toxicological parameters are important to stimulate *in vivo* research on the effects in different biological systems.

**Keywords:** Medicinal plants. Saguaro. Giant cactus. Secondary metabolites. Phytochemical screening. *Artemia salina*.

**1. INTRODUÇÃO**

Os cactos geralmente são encontrados em terras secas, tal como no bioma do deserto, que apresenta solo grosseiro, com cascalhos e muita drenagem. Na espécie vegetal *Carnegiea gigantea* há predominância de algumas características, tais como: a presença de espinhos, caule fotossintetizante e suculento, ausência total de folhas. Todavia, ressalte-se que não há regra para o aspecto, pois também há cactos que habitam ambientes úmidos. Algumas espécies, inclusive, têm folhas e outras não são dotadas de espinhos e não possuem o caule suculento [1].

Cactologistas reconhecem 913 táxons e 669 espécies que reúnem 63 gêneros e 244 subespécies [2]. Há uma variedade de formas na família Cactaceae: arbustivas, trepadeiras, arborescentes, epífitas e até subterrâneas, quando a época é desfavorável [3]. Segundo Arakaki e pesquisadores [4], a sua origem remonta há mais de 35 milhões de anos, na região andina da Argentina, no Peru e na Bolívia, porém, os locais de maior concentração das espécies correspondem ao México e ao sudeste dos Estados Unidos, em seguida, na região dos Andes e no leste do Brasil.

Os cactos também são reconhecidos culturalmente por distintos nomes populares, tais como: Saguaro, Flor da Noite, Flor do Baile, Flor-cheirosa, Flor-de-seda, dentre outros. Apresentam uma diversidade de sabores que vai desde o doce, do amargo, ao picante. Dentre as indicações populares, destacam-se as suas propriedades como agentes diuréticos e cardiotônicos, além do seu uso como estimulante sexual e vermífugo [5].

O Saguaro (SA) foi descrito pela primeira vez em 1848 por Emory [6], depois por Britton e Rose [7,8], que por meio de seus estudos acabaram por modificar o gênero do SA do *Cereus sp para Carnegiea sp*. Atualmente, o nome científico aceito para o SA é *Carnegiea gigantea*, muito embora ainda seja chamado de SA na região do Arizona (EUA), onde também é reconhecido como cacto gigante.

O SA é famoso mundialmente pelo seu tamanho, sendo o mais popular entre os cactos colombianos do deserto de sonora e nas américas tropicais e subtropicais, dentre os grandes cactos colunares [9]. O tronco do SA pode atingir de 9 a 16 m de altura. Seu crescimento é de 2 a 4 cm ao ano e a sua idade pode ser determinada pela sua altura, podendo chegar aos 150 anos com 10 toneladas [10]. Possui flores brancas e vistosas que variam de 8,5 a 12,5 cm de comprimento, apresentando de 5 a 6 cm de diâmetro. Elas costumam florescer no final da tarde e permanecem abertas até o meio dia ou até a tarde do dia seguinte, dependendo da temperatura do ambiente em que estão.

É sabido que, historicamente, o SA, em seu habitat natural, fornece proteção e também serve como alimento para os animais do deserto. Além disso, a partir do seu néctar, produz-se

mel. A fruta apresenta sabor adocicado e é procurada como fonte de nutrientes, tornando-se também ingrediente na produção de produtos alimentícios [11].

As propriedades químicas das plantas estão relacionadas ao tipo de efeito biológico que são capazes de desencadear, uma vez que esses estão diretamente associados ao metabolismo secundário da planta que pode ser influenciado por fatores externos, tais como: os componentes do solo, a intensidade da luz solar e o índice pluviométrico para aquela estação do ano. Além disso, partes diferentes da planta podem apresentar quantidades diferentes desses metabólitos [12].

O uso de plantas medicinais para tratamento ou prevenção de doença é uma prática muito antiga. Porém, o seu uso irracional também pode desencadear efeitos adversos e deletérios aos organismos com os quais entram em contato [13,14]. Por isso, se faz necessária e fundamental a pesquisa da segurança e da toxicidade das espécies vegetais considerada com fins terapêuticas [15].

De acordo com a RDC 26 de 2014, o conceito de planta pode ser definido como espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos e fitoterápicos, estes últimos sendo produtos obtidos das matérias-primas ativas vegetais, com finalidade curativa ou paliativa. O medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico é entendido como simples quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal [15].

Existem poucos dados na literatura científica sobre a composição química dos cactos, sendo que, destes, a maioria é antiga e apresenta dados incompletos. Dentre os metabólitos secundários identificados, registra-se a presença de alcaloides em pelo menos 30 espécies, sendo que as B-feniletilaminas encontram-se associadas aos aminoácidos aromáticos, tais como: a tirosina e a dihidroxifenilalanina [16].

O objetivo do presente estudo foi realizar a prospecção fitoquímica e avaliar a toxicidade aguda de infusos obtidos das flores de *Carnegiea gigantea* (Engelm.) Britton & Rose.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 OBTENÇÃO DO MATERIAL VEGETAL**

As amostras foram adquiridas no mercado municipal de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, em dezembro de 2017. O produto encontrava-se em uma embalagem lacrada, com os dados

do fabricante e número de registro no Ministério da Agricultura. A descrição dizia: Flor do *Cactus Cereus gigantes*, 30 gramas.

Após busca na literatura, cruzou-se os dados sobre as características morfológicas da parte vegetal, de seus nomes populares, com as indicações terapêuticas e o histórico dos registros do gênero, chegando-se ao nome científico correto: *Carnegiea gigantea*.

## 2.2 ANÁLISE FITOQUÍMICA

O material vegetal foi particionado e preparado por infusão, a partir de 15 g do material vegetal seco para 150 mL de água destilada a uma temperatura de 70°C por 15 minutos [17].

A prospecção fitoquímica foi realizada por meio de testes colorimétricos para a identificação dos principais metabólitos secundários, conforme técnicas qualitativas validadas.

Para identificação de alcaloide, a extração foi feita com ácido clorídrico (1%), utilizando os reagentes de Drangendorff, de Bertrand e de Mayer, a formação de precipitado de coloração com intensidade de laranja à vermelho indicando positividade do teste [18].

A verificação da presença de antraquinonas foi realizada por meio da reação de Borntrager, que consiste na adição de diclorometano e de solução aquosa de hidróxido de sódio, sendo que a coloração vermelha identifica uma positividade diretamente proporcional à intensidade apresentada [19].

O processo de verificação da classe das cumarinas foi realizado em papel filtro por meio da adição de gotas de solução de KOH concentrado sobre o infuso previamente adicionado. A positividade para o metabólito é indicada pela presença manchas azuis ou amarelas e o teste foi realizado em triplicata [20].

A presença de flavonoides foi identificada pela formação de um precipitado com cor vermelha ou laranja, indicando a positividade do teste. Para tanto, colocou-se 2 mL do extrato aquoso e adicionaram-se duas gotas de acetado de chumbo (10 %) [20].

A verificação de purinas ocorreu por meio da adição dos infusos em tubos de ensaio de 2 mL juntamente com 2 mL de ácido clorídrico, sendo que a coloração violeta indica a positividade para o teste [21].

Para a detecção das saponinas, foram adicionados aos 2 mL da solução aquosa 5 mL de água destilada fervendo. Após o resfriamento, se seguiu com agitação rigorosa e repouso por 20 minutos. A formação de espuma com permanência mínima de 15 segundos indica a positividade da reação [20].

Os taninos foram pesquisados, adicionando-se 2 mL do infuso em tubos de ensaios com 10 mL de água destilada. Em seguida, a mistura foi filtrada e foram adicionadas duas gotas de cloreto férrico a 10 %. Isso indicou a presença de taninos de coloração azul ou verde [20].

### 2.3 TESTE DE TOXICIDADE

*Artemia salina* é um microcrustáceo, da ordem Anostraca, que habita em água salgada e serve de alimento aos peixes, por isso, a espécie é facilmente encontrada em lojas de aquaristas [22]. Os cistos suportam o vácuo e podem ser armazenados a seco, possuindo um diâmetro médio de 250 µm. Os náuplios, forma larvária após a eclosão, apresentam 450 µm de comprimento e, na sua fase adulta, possuem o corpo alongado medindo aproximadamente 10 mm de comprimento [23].

Em um balão de fundo chato, foi preparada uma solução de sal marinho (17,5 g/L, pH 8,5) e adicionados os cistos para a eclosão das larvas. Controlou-se a temperatura do local da experimentação a 25°C (± 2) e os cistos foram mantidos sob aeração e luz de 100 W constantes por 48 horas até a eclosão. Em seguida, 10 náuplios de *A. salina* foram coletados e transferidos para tubos de ensaios os quais continham os infusos diluídos.

Os infusos foram elaborados a partir da indicação de preparo de 2 colheres de sopa para uma xícara de chá, essa correspondendo ao volume de 240 mL água, considerando a o regulamento técnico nº 519 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária [24].

A concentração inicial, portanto, resultou em 17,31 mg/mL. Os demais tratamentos foram obtidos por meio de diluições seriadas, utilizando-se a solução marinha, obtendo-se as seguintes 8,65 mg/mL (1:2), 3,46 mg/mL (1:5), 1,73 mg/mL (1:10) e 0,86 mg/mL (1:20).

Os testes foram realizados em triplicata de amostra e como controle negativo, foi empregada apenas água salina (35 g/L).

Decorridas 24 horas, após a submersão dos náuplios, foi realizada a contagem dos exemplares vivos para o cálculo do percentual de mortalidade (%M), conforme a fórmula que segue:

$$\%M = 100 - (MIV \times 100 / MIVcn)$$

\*MIV = média dos indivíduos vivos por concentração; \*\*MIVcn = Média dos indivíduos vivos do controle negativo.

A dose letal mediana (DL<sub>50</sub>) foi obtida pelo método da regressão linear com base na correlação do logaritmo das concentrações e os percentuais da mortalidade registrados. Ao valor de y (ordenadas), atribui-se a metade das mortes máximas possíveis (n/2); ao resultado de

x obtido (abscissas), aplicou-se o antilogaritmo, resultando no valor final que é convertido para  $\mu\text{g/mL}$  ou PPM [12, 25].

A atividade citotóxica foi determinada segundo a metodologia proposta por Meyer [26], frente aos náuplios de *Artemia salina*. O teste estabelece uma classificação, na qual as amostras que apresentam uma  $DL_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$  são consideradas atóxicas e as que apresentam a  $DL_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$  são consideradas tóxicas.

As médias dos sobreviventes de cada diluição foram submetidas à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Dunnett para múltiplas comparações, com o auxílio do programa *Graphpad Prism* (6.0), considerou-se significativos os valores para  $p < 0,01$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 demonstra os resultados dos metabólitos secundários encontrados nas flores do *Carnegiea gigantea*.

Os compostos fitoquímicos produzidos pelo metabolismo primário das plantas possuem um grau de complexidade inferior aos produzidos secundariamente. Essas substâncias, geralmente de baixo peso molecular, já foram consideradas como produtos de excreção e atualmente despertam grande interesse comercial [27].

**Tabela 1:** fitoquímicos presentes no extrato aquoso da *Carnegiea gigantea*.

METABÓLITO	PRESENÇA*
Alcaloides	+
Antraquinonas	-
Cumarinas	+
Flavonoides	+
Purinas	-
Saponinas	+
Taninos	+
Triterpenos	-

\*(+) positiva, (-) negativa.

As atividades biológicas dos metabólitos secundários são reconhecidamente importantes na área farmacêutica. Além de novos medicamentos, as classes químicas

farmacologicamente ativas também podem ser empregadas na indústria de alimentos e na área agrônômica, por exemplo [28].

As diferentes classes desses compostos são originadas a partir do metabolismo da glicose, basicamente oriundos da via do ácido chiquímico e da via do acetado, destacando-se os alcaloides, as cumarinas, os flavonoides, as saponinas e os taninos hidrolisáveis, dentre outros exemplos [28,29].

Os alcaloides geralmente são produzidos por bactérias, fungos e plantas, na literatura científica existe uma variedade de efeitos farmacológicos descritos, alguns dos quais, relacionadas à proteção contra predadores e na pigmentação das flores [30]. Desde 1976 são conhecidos quatro alcaloides no SA, são eles: a arizonina, a carnegina, a gigantina e a salsolidina [31].

Os compostos cumarínicos também são amplamente distribuídos nos organismos e podem apresentar atividade larvicida, antimicrobiana e antioxidante [32,33].

Os flavonoides têm ação antioxidante, antialérgica, antimicrobiana, antitumoral e anti-inflamatória [34-36].

As saponinas possuem propriedades surfactantes e detergentes, são capazes de se complexarem com os sais biliares e desempenham efeito citotóxico sobre células tumorais [37,38].

Os taninos são substâncias hidrossolúveis que apresentam propriedades adstringentes lhes proporcionando ação antimicrobiana e antifúngica, o que lhes indica no tratamento da hipertensão arterial, feridas e diarreia [39-41].

Considerando o apelo comercial do SA, as diferentes classes fitoquímicas identificadas no SA poderiam estar relacionadas à perda de peso por meio da supressão do apetite ou indução da saciedade [42]. Todavia se ressalta que a quantidade dessas substâncias pode ser influenciada por fatores externos, o que exigiria estudos para a identificação e a caracterização dos compostos fitoquímicos, estabelecimento da relação dose-efeito, bem como, o controle de qualidade para uma fitoterapia racional.

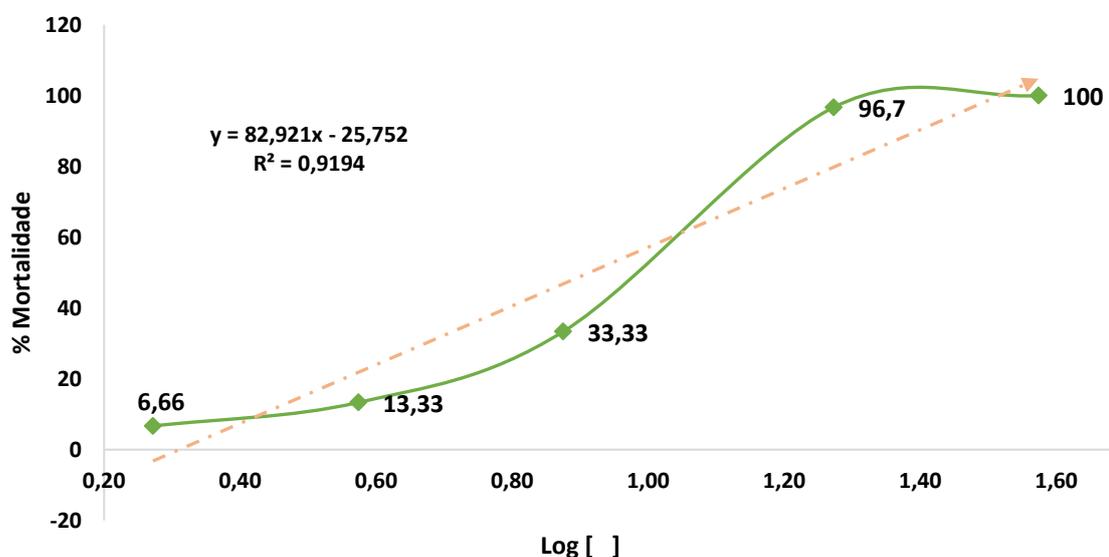
Considerando as concentrações propostas obtidas a partir da indicação inicial de uso presente na embalagem do produto, na Tabela 2 se apresenta as frequências relativas dos óbitos utilizadas para se encontrar o percentual de mortalidade e desenvolver a curva logarítma.

**Tabela 2.** Distribuição da frequência dos óbitos em função do logaritmo das concentrações.

Log [ ]	T1	T2	T3	% M
CN	10	10	10	0
0,27	10	9	9	6,66
0,57	8	9	9	13,33
0,88	7	8	5	33,33
1,27	0	0	1	96,7
1,57	0	0	0	100

\*Log [ ] = logaritmo das concentrações, CN = controle negativo, T1 = tratamento 1, T2 = tratamento 2, T3 = tratamento 3, %M = percentual de mortalidade.

Por meio da análise da curva logarítmica obtida (Figura 1), é possível se verificar a tendência do aumento do número de óbitos conforme o aumento da concentração do infuso, ou seja, a relação que se estabelece entre esses fatores é diretamente proporcional e tal evidência pode ser sustentada pelo valor do  $R^2$  encontrado, 0,91.

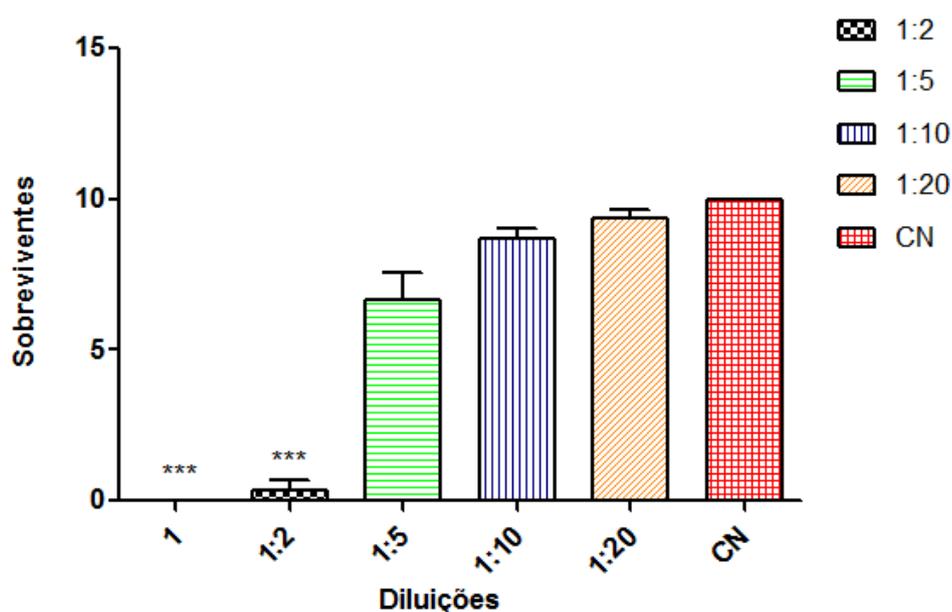


**Figura 1.** Regressão linear do percentual de mortalidade em função do logaritmo das concentrações.

Por meio da determinação da equação da reta, a  $DL_{50}$  calculada foi igual a 8.128  $\mu\text{g/ml}$ , sendo a amostra classificada como atóxica ou sem atividade. Também não se encontrou na literatura científica resultados que relatem a  $DL_{50}$  de extratos de quaisquer partes de *Carnegieia gigantea* utilizando a técnica de *A. salina* para fins de comparação.

Os testes de toxicidade objetivam pressupor os efeitos tóxicos das substâncias em contato com sistemas biológicos e na avaliação das condições do meio ambiente, estabelecendo uma determinada concentração de uma substância através da medida de uma resposta biológica [43,44].

Apesar da ausência de toxicidade encontrada, a análise individual das médias dos tratamentos para cada diluição (Figura 2), permite a reflexão sobre as duas maiores concentrações que diferiram significativamente no número de óbitos em relação ao controle. Essas diluições correspondem à dose inicial e à metade dessa medida, respectivamente, conformes as especificações de consumo, o que sustenta o desenvolvimento de estudos toxicológicos posteriores que considerem estabelecer a relação dose dependência.



**Figura 2.** Distribuição do número de sobreviventes por diluição da *Carnegieia gigantea* (Engelm.) Britton & Rose. \*\*\*p-valor<0,001.

A técnica empregada para a avaliação da toxicidade permite a avaliação de extratos e frações de produtos naturais com o intuito de estabelecer uma correlação entre doses e a toxicidade sobre o microcrustáceo [45]. Esse tipo de teste vem sendo utilizado desde os anos 50 para se avaliar a qualidade da água, investigar o impacto dos derivados de petróleo e dispersantes, dos carcinogênicos e dos metais pesados [46,47]. Ainda, segundo Tur e colaboradores [48], a aplicabilidade em pesquisas alelopáticas é uma prática que visa ampliar a

melhoria da sustentabilidade dos sistemas de produção para que o meio ambiente não seja prejudicado.

No presente estudo, a ausência de toxicidade implica na reflexão sobre a utilização da planta com fins terapêuticos, pois o vegetal foi tolerado mediante o sistema biológico utilizado. Dessa forma, entende-se, ainda, que para organismos mais complexos, a exemplo dos seres humanos, os mecanismos de defesas fisiológicos são mais desenvolvidos e os processos de detoxicação e proteção contra a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, por exemplo, ocorrem de maneira mais especializada.

## CONCLUSÃO

Identificou-se a presença de diferentes metabólitos secundários, nas flores de *Carnegiea gigantea*, tradicionalmente associados a efeitos terapêuticos distintos. A análise da toxicidade aguda demonstrou a ausência de toxicidade mediante as concentrações dos infusos avaliadas, apesar dos óbitos registrados para algumas das diluições.

Ressalta-se a importância dos ensaios *in vitro* para se investigar os efeitos toxicológicos, pois os mesmos fomentariam a busca dos efeitos biológicos associados às diferentes concentrações do Saguaro. Além disso, se ressalta que é indispensável se considerar o uso racional das plantas medicinais e dos produtos fitoterápicos no contexto das práticas de promoção à saúde.

## REFERÊNCIAS

- [1] CAVALCANTE, A; TELES, M; MACHADO, M. **Cactos do semiárido do Brasil: guia ilustrado**. Instituto Nacional do Seminário, Campina Grande, Paraíba, 2013.
- [2] GUZMÁN, U; ARIAS, S; DÁVILA, P. **Catálogo de cactáceas mexicanas**. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2013.
- [3] MAUSETH, J. D. Structure–function relationships in highly modified shoots of Cactaceae. **Annals of Botany**. v. 98, p. 901–926, 2006.
- [4] ARAKAKI, M; CHRISTIN, P. A; NYFFELER, R; LENDEL, A; EGGLI, U; OGBURN, R. M; SPRIGGS, E; MOORE, M. J; EDWARDS, E. J. **Contemporaneous and recent radiations of the world’s major succulent plant lineages**. 2011. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 108, 8379–8384.
- [5] ZAPPI, D.; TAYLOR, N. **Cactaceae**. Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB70>>, [acesso em 26 Jan 2019].

- [6] EMORY, W. H; *et al.* **Notes of a military reconnoissance, from fort Leavenworth, in Missouri, to San Diego, in California, including part of the Arkansas, del Norte, and Gila Rivers.** Washington [D.C.]: Wendell and Van Benthuyzen, printers, 1848.
- [7] BRITTON, N. L; ROSE J. N. *Opuntia cuija* (Griffiths & Hare) Britton & Rose. Smithsonian Miscellaneous Collections. Missouri. p 529, 1908. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/5108246>>, [acesso em 27 Jan 2019].
- [8] BRITTON, N. L; ROSE, J. N. **The Cactaceae.** Washington [D.C.]: Carnegie Inst. Washington Pub, p. 164-167, 1920.
- [9] MUNZ, P. A. **A flora of southern California.** Berkeley: University of California Press, 1974.
- [10] AMER J. Sci. *Cereus giganteus*. Text available under a CC-BY-SA Creative Commons Attribution License. [www.lifl.com](http://www.lifl.com) 14 Nov. 2005. Disponível em </Encyclopedia/CACTI/Family/Cactaceae/6375/Cereus\_giganteus>, [acesso 27 Jan 2019].
- [11] ALCORN, S. L; MARTIN, S. C. *Cereus giganteus* Engelm, saguaro. In: Schopmeyer C.S, tech. coord. Seeds of woody plants in the United States. Agric. Handbk. 450. Washington, D.C.: USDA Forest Service: p 313-14, 1974.
- [12] BARCELOS, I. B; BULIAM A. L; CALAZANS, R. S. P; DEGEN, A. N; ALVES, L. O; SOBRAL, F. O. S; SALVI, J. O. Análise fitoquímica e das atividades citotóxica, antioxidante, e antibacteriana das flores de *Tabebuia serratifolia* (Vahl) Nicholson. **Revista fitos**, v. 11, n. 1, p.9-23, 2017.
- [13] FRANCA, I. X; SOUZA, J. A; BAPTISTA, R.S; BRITTO, V. R. S. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, n.2, p 201-208, 2008.
- [14] SILVEIRA, P. F; BANDEIRA, M. A. M; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Rev. Bras. Farmacogn**, v.18, n.4, p. 618-626, 2008.
- [15] ASSIS, C. S; LANGASSNER, S. M. Z; LEMOS, T. M. A. **Avaliação dos efeitos tóxicos in vitro e in vivo do extrato hidroetanólico dos frutos de Genipa americana L. (Rubiaceae) em camundongos Swiss.** (Dissertação) Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015.
- [16] RETI, L. **Cactus Alkaloids and Some Related Compounds.** Vienna: Springer, 1950.
- [17] DICKEL, O.E; AGUIAR, R.B; GERACITANO, L; MONSERRAT, J.M; BARROS, D. M. Efeitos comportamentais e neurotóxicos do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* em ratos. **Rev. Bras. Farm.** v. 91, n. 4, p. 189-99, 2010.
- [18] MARINI-BETOLLO, G. B. In; World Health Organization. **Preliminary chemical screening of medicinal plants in field condiditions.** Roma: DPM, 1980.

- [19] RODRIGUES, C. R. F; DIAS, J. H; MELO, R. N; RICHTER, M. F; PICADA, J. N; FERRAZ, A. B. F. Genotoxic and Antigenotoxic properties of *Baccharis trimera* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 125, p. 97-101, 2009.
- [20] RAD, P. A; TERRONES, M. G. H. Metabólitos secundários de plantas medicinais. **Rev. Bras. Farm.** v. 20, n. 2, p. 18-22, 2007.
- [21] TEIXEIRA, L. N; LIMA, M. A; SILVA, M. J. M; CARVALHO, L. F. M. Screening fitoquímico e avaliação do potencial de captura do radical DPPH pelos extratos de *Manilkara sapota* L. In: **VII Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação**, Tocantins, 2012.
- [22] NASCIMENTO, J. E, *et al.* Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach. de três espécies medicinais do gênero *Phyllanthus* (Phyllanthaceae). **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 29, n. 2, p. 145-150, 2008.
- [23] IGARASHI, M. A. Potencial econômico das Artemias produzidas em regiões salineiras do Rio Grande do Norte. **PUBVET**, v. 2, n. 31, 2008.
- [24] BRASIL. ANVISA. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria da SVS n. 519 de 26 de junho de 1998. **Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de chás-plantas destinadas à preparação de infusões ou decocções**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de jun., 1998.
- [25] RAJEH, M. A. B; *et al.* Acute toxicity impacts of *Euphorbia hirta* L extract on behavior, organs body weight index and histopathology of organs of the mice and *Artemia salina*. **Pharmacognosy Research**, v.4, n.3, p.170-177, 2012.
- [26] MEYER, B. M; FERRIGNI, N. R; PUTNAM, J. E; JACOBSEN, L. B; NICHOLS, D. E; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medical Plant Research**, v. 45, n.1, p. 31-34, 1982.
- [27] PEREIRA, R. J; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **J. Biotec. Biodivers**. v. 3, n. 4, p. 146-152, 2012.
- [28] SIMÕES, C. M. O; SCHENKEL, E. P; GOSMAN, G; MELLO, J. C. P; MENTZ, L. A; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis: editora da UFSC, 2007.
- [29] AMORIM, E. L. C; *et al.* Simple and accurate procedure for determination of tannin and flavonoid levels and some applications in ethnobotany and ethnopharmacology. **Functional Ecology**, v.2, p. 88-94, 2008.
- [30] BHADRA, K; *et al.* Therapeutic potential of nucleic acid-binding isoquinoline alkaloids: Binding aspects and implications for drug design. **Medicinal Research Reviews**, v.31, p. 821-862, 2011.
- [31] BRUHN, J.G; LUNDSTRÖM, J. Alkaloids of *Carnegiea gigantea*. Arizonine a new tetrahydroisoquinoline alkaloid. **Lloydia**. v. 39, n. 4, p. 197-203, 1976.

- [32] SANTOS, T. C; TOMASSINI, T. C. B; SANCHEZ, E; CABRAL, L. M. Estudo da atividade antimicrobiana de *Mikania glomerata* Sprengel. In: **XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**. Florianópolis, Brasil, 1996.
- [33] BARATTO, L; *et al.* Investigação das atividades alelopáticas e antimicrobiana de *Mikania laevigata* (Asteraceae) obtida de cultivos hidropônico e tradicional. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n. 4, p. 577-582, 2008.
- [34] CUPERSMID, L; FRAGA, A. P. R; ABREU, E. S; PEREIRA, I. R. O. Linhaça: composição química e efeitos biológicos. **eScientia**. v. 5, n. 2, p. 33-40, 2012.
- [35] PEREIRA, R. J; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **J. Biotec Biodivers**. v. 3, n. 4, p. 146-152, 2012.
- [36] ROCKENBACH, I. I; SILVA, G. L; RODRIGUES, E; KUSKOSKI, E. M; FETT, R. Influência do solvente no conteúdo total de polifenóis, antocianinas e atividade antioxidante de extratos de bagaço de uva (*Vitis vinifera*) variedades Tannat e Ancelota. **Ciênc Tecnol Aliment**. v. 28 (Supl.), p. 238-244, 2008.
- [37] CARVALHO, C. A; MATTA, S. L. P; MELO, F. C. S; ANDRADE, D. C. F; CARVALHO, O. L. M; NASCIMENTO, P. C; SILVA, M. B; ROSA, M. B. Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* Miers – Bignoniaceae): estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia salina*. **Rev. Eletrônica Farm**. v. 6, n. 1, p. 51-57, 2009.
- [38] CUNHA, A. L; MOURA, K. S; BARBOSA, J. C; SANTOS, A. F. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas J**. v. 1, n. 2, p. 175-181. 2016.
- [39] DUARTE, J. L; MOTA, L. J. T; ALMEIDA, S. S. M. S. Análise fitoquímica das folhas de *Tabebuia serratifolia* (Vahl) Nicholson (Ipê Amarelo). **Estação Científica UNIFAP**. v. 4, n. 1, p. 33-43, 2014.
- [40] OLIVEIRA, N. T; ALMEIDA, S. S. M. S. Análise fitoquímica, citotóxica e antimicrobiana do extrato bruto etanólico das folhas da espécie *Ambelania acida* Aublet (Apocynaceae). **Biota Amazônia**. UNIFAP. v. 6, n. 1, p. 20-25, 2016.
- [41] MONTEIRO, J. M; ALBUQUERQUE, U. O; ARAUJO, E. L. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Quím Nova**. v. 28; n. 5, p. 892-896. 2005.
- [42] KAZEMIPOOR, M; CORDELL, G. A; SARKER, M. R; RADZI, C. J. W. H; MAJID-HAJIFARAJI, M; KIAT, P. E. Alternative Treatments for Weight Loss: Safety/Risks and Effectiveness of Anti-Obesity Medicinal Plants, **International Journal of Food Properties**, v. 18, n. 9, p. 1942-1963, 2015.
- [43] BAROSA, J; FERREIRA, A; FONSECA, B; SOUZA, I. Teste de toxicidade de cobre para *Artemia salina*. **Poluição e ecotoxicologia marinha**, Nov. 2003.
- [44] CAVALCANTE, M. F; OLIVEIRA, M. C. C; VELANDIA, J. R; ECHEVARRIA, A. Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a *Artemia salina* leach. **Química Nova**, vol.23, n. 1, 2001.

- [45] HARADA, T. N. **Correlação entre os ensaios de citotoxicidade em Artemia salina Leach e atividade antineoplásica sobre linhagens de células tumorais para algumas classes de produtos naturais**. 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.
- [46] BARBIERI, E. Emprego de *Poecilia vivipara* (Cyprinodontiformes) e *Artemia salina* (Crustacea) para determinar a toxicidade aguda da água de produção de petróleo em Sergipe, Brasil. **Biologia Geral e Experimental**. v. 5, p.26-29, 2004.
- [47] BEVILÁCQUA, A.V; SUFFREDINI, I. B; BERNARDI, M. M. Toxicidade de Neem, *Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae), em *Artemia* SP: comparação da preparação comercial e do óleo puro. **Revista Instituto Ciências Saúde**. v. 26, p. 157-160, 2008.
- [48] TUR, C. M; BORELLA, J; PASTORINI, L. H. Alelopatia de extratos aquosos de *Duranta repens* sobre a germinação e o crescimento inicial de *Lactuca sativa* e *Lycopersicum esculentum*. **Revista Biotemas**. v. 23, p. 13-22, 2010.