

Joana Augusta Leão de Matos

Potencial Biológico
de
Chenopodium ambrosioides L.
(Erva-de-Santa-Maria)

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Joana Augusta Leão de Matos

Potencial Biológico
de
Chenopodium ambrosioides L.
(Erva-de-Santa-Maria)

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Declaração de Originalidade

Declaro que este trabalho foi realizado na íntegra por mim e que todo o material proveniente de outras fontes se encontra devidamente referenciado na sua totalidade.

Autor: _____
(Joana Augusta Leão de Matos – n.º 15604)

Orientador: _____
(Professor Doutor José Manuel Neves)

Projecto de Graduação/ Dissertação apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Resumo

As evidências do recurso a fontes naturais (minerais, animais e, principalmente, plantas) com a finalidade de tratamento são ancestrais. De entre estes recursos, as plantas têm assumido papel relevante, ao longo dos tempos. Após um período, em que se pensou que as novas tecnologias de DNA, a biologia molecular e os novos processos de síntese química resolviam todos os problemas com que nos deparamos (por exemplo, resistência dos microorganismos aos fármacos sintéticos), o interesse pelo potencial terapêutico das plantas ressurgiu, em força, seja para isolar princípios activos, seja para descobrir novos princípios que sirvam de “template” para a síntese de novos medicamentos.

Tendo como pano de fundo que, actualmente, 25% dos princípios activos presentes nos medicamentos convencionais têm origem em plantas e que a Natureza se tem revelado uma fonte muito promissora, no que respeita à variedade de moléculas do reino vegetal, com potencial terapêutico, a área farmacêutica deposita nas espécies vegetais uma grande expectativa, com o intuito de descobrir novas moléculas com actividade farmacológica importantes para o tratamento de doenças, com poucas ou nenhuma alternativas terapêuticas. Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre o potencial biológico de *C. ambrosioides* L. (erva-de-Santa-Maria), incidindo nos estudos científicos realizados para validar as suas propriedades etnomedicinais e, deste modo, promover o uso seguro e eficaz, desta planta, e a sua aplicação no desenvolvimento de novas formas de tratamento farmacológico.

Abstract

The evidence of resorting to natural resources (mineral, animal and mainly plants) as a means of treatment is ancestral. From those resources, the plants have assumed an important role, through the ages. After a period in which it was thought that the new DNA technologies, the molecular biology and the new processes of a chemical synthesis solved all the problems we may encounter (i.e. resistance of the microorganisms to the synthetic medicines) the interest for the therapeutic potential of the plants re-emerged in force, either to isolate active principles or to discover new principles that may serve as “template” for the synthesis of new medicines.

Having as a basis that, at the moment, 25% of the active principles present in the conventional medicines originate from plants and that Nature has revealed itself as a promising source as far as the variety of molecules of the vegetable kingdom with therapeutic potential is concerned, the pharmaceutical area places great hopes in the vegetable species, with the purpose of discovering new molecules with important pharmacologic activity for the treatment of diseases, with few or no therapeutic alternatives. This work consists on a bibliographic revision on the *C. ambrosioides* L. (Herba Sancti Mariae), focusing on the scientific results made to validate its ethno-medicinal properties and, in this way, promote the efficient and safe usage of this plant and its future application on the development of new forms of pharmacological treatment.

Agradecimentos

Aos meus pais, por me proporcionarem adquirir esta formação académica e por todo o apoio e incentivo, durante estes cinco anos.

Ao Professor Doutor José Neves, orientador deste trabalho, por todo o auxílio e disponibilidade para concretização do mesmo.

Índice Geral

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Índice de Figuras.....	ix
Lista de Abreviaturas.....	x
Introdução.....	1
I. Remédios da Natureza.....	2
1. As plantas medicinais ao longo dos tempos.....	3
2. O metabolismo secundário das plantas e a diversidade de moléculas com propriedades farmacológicas.....	5
3. Plantas medicinais como alternativa terapêutica.....	8
II. <i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (Erva-de-Santa-Maria).....	13
1. Classificação científica.....	14
2. Nomes comuns.....	14
3. Habitat e distribuição geográfica.....	14
4. Descrição botânica sumária.....	15
5. Aplicações etnomedicinais.....	17
6. Compostos químicos identificados.....	18
6.1. Ascaridol.....	20
7. Toxicidade associada.....	21
8. Propriedades etnofarmacológicas estudadas.....	23
8.1. Actividade anti-parasitária.....	24
8.1.1. Actividade no combate a helmintas.....	26
8.1.2. Actividade no combate a protozoários.....	29
8.1.2.1. <i>Plasmodium falciparum</i>	30
8.1.2.2. <i>Trypanossoma cruzi</i>	31
8.1.2.3. <i>Leishmania</i> spp.	31
8.2. Actividade anti-fúngica.....	33
8.3. Actividade anti-tumoral.....	35
8.4. Actividade anti-inflamatória e analgésica.....	37
8.5. Actividade repelente/insecticida.....	37
Conclusão.....	39
Referências bibliográficas.....	40

Índice de Figuras

Figura 1 -Factores que influenciam o conteúdo em metabolitos secundários sintetizados pelas plantas.....	7
Figura 2 - <i>C. ambrosioides</i> L.	14
Figura 3 -Inflorescência de <i>C. ambrosioides</i> L.	15
Figura 4 -Caule de <i>C. ambrosioides</i> L.	16
Figura 5 -Folhas de <i>C. ambrosioides</i> L.	16
Figura 6 -Flores de <i>C. ambrosioides</i> L.	16
Figura 7 -Frutos de <i>C. ambrosioides</i> L.	17
Figura 8 -Semente de <i>C. ambrosioides</i> L.	17
Figura 9 -Estrutura química do ascaridol.....	20
Figura 10 -Estruturas químicas do ascaridol e da artemisinina, respectivamente, mostrando o grupo peróxido funcional.....	30

Lista de Abreviaturas

a.C.: antes de Cristo

ATCC: American Type Culture Collection

d.C.: depois de Cristo

DNA: Deoxyribonucleic acid

H₂O₂: Peróxido de hidrogénio

Kg: Kilograma

mg: Miligramas

ml: Mililitro

mM: Milimoles

NaI: Iodeto de sódio

NO: Óxido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

WHO: World Health Organization

UNIDO: United Nations Industrial Development Organization

µg: Microgramas

%: Percentagem

Introdução

O conhecimento das plantas medicinais e o seu uso terapêutico despertaram, desde sempre, um grande interesse. O abuso da utilização dos medicamentos de síntese química e a ideia, muitas vezes errada, de que o uso das plantas medicinais é seguro têm contribuído, para um aumento significativo, do uso de espécies vegetais com propriedades terapêuticas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 65%-80% da população global residente nos países em vias de desenvolvimento, encontra nas plantas a única via para cuidados primários de saúde, pois há dificuldade no acesso a medicamentos clássicos e escassez de recursos económicos, face aos elevados preços dos mesmos (Akerele, 1993).

A revisão bibliográfica que aqui se apresenta diz respeito ao potencial biológico de *Chenopodium ambrosioides* Lineu (erva-de-Santa-Maria), decorrente do seu elevado uso tradicional, no tratamento de doenças de etiologias diversas (De Feo e Sanatore, 1993). O objectivo pretendido com a realização deste trabalho é contribuir para a divulgação das plantas curativas, mais concretamente, de *C. ambrosioides* L., num contexto de interacção entre o conhecimento empírico da medicina tradicional, acumulado ao longo dos anos, e o conhecimento científico, para o desenvolvimento de novos recursos terapêuticos e expansão das alternativas farmacológicas na área da saúde, em particular, na área farmacêutica.

Assim, este trabalho consta de duas partes. Na primeira parte, aborda-se o uso milenar das plantas medicinais, como agentes terapêuticos e como fonte de compostos biologicamente activos. Na segunda parte, trata-se das propriedades terapêuticas de *C. ambrosioides* L. reclamadas pelas crenças populares e dos estudos científicos realizados com o intuito de comprovar estas propriedades.

I. Remédios da Natureza

1. As plantas medicinais ao longo dos tempos

A utilização de plantas medicinais, para a cura de doenças e traumatismos, remonta à antiguidade. Na luta pela sobrevivência, o Homem encontrou nas plantas uma fonte de alimento e, ao mesmo tempo, deparou-se com as suas propriedades tóxicas e/ou curativas (Alves, 2001). Nas culturas ancestrais, a cura estava muito ligada a rituais, nos quais eram empregues plantas que, entre outras propriedades, possuíam efeitos alucinogénicos, razão pela qual o seu uso era, do mesmo modo, frequente em comemorações dos povos indígenas. Estas plantas, como por exemplo as da família Solanaceae, continham uma grande quantidade de alcalóides que, mais tarde, foram identificados como compostos detentores de actividade ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), explicando as crenças, destes povos, no poder curativo dos deuses (Barreiro, 2001).

Descobertos na Mesopotâmia, datam de 2600 a.C., uns dos primeiros registos relativos ao uso de plantas com fins terapêuticos, segundo os quais era habitual a utilização de óleos essenciais, principalmente, de *Cupressus sempervirens*, *Glycyrrhiza glabra*, *Papaver somniferum* e algumas espécies de *Cedrus*. Estes óleos continuam a ser, actualmente, a base do tratamento de doenças como constipações, infecções parasitárias e inflamações (Gurib-Fakim, 2006). Em 1500 a.C., foi elaborado o Papiro de Ebers, importante documento da história da medicina egípcia, no qual foram descritas 700 drogas naturais.

Ao longo da Antiguidade Clássica, deu-se o aparecimento da farmácia galénica (Galeno, 129-200 d.C.) que forneceu as bases técnicas, para a preparação das principais formas farmacêuticas, precursoras das que são usadas, nos nossos dias. Também Teofrasto (372-287 a.C.) nos deixou, na sua obra “ História das Plantas”, descrições muito precisas e acompanhadas de indicações, sobre os efeitos tóxicos e propriedades curativas das plantas (Barreiro, 2001).

Posteriormente, destaca-se a contribuição de Avicena e do compêndio chinês Pen Ts`ao Kang Mu, que recolhe 8 160 fórmulas elaboradas a partir de 1871 substâncias diferentes, sendo a maior parte delas vegetais (S.Y. Tan, 2003).

Na Idade Média foram os mosteiros que registaram, sob a forma de manuscritos, os conhecimentos da época relativos às propriedades medicinais das plantas. Entre o século XV e XVIII, na denominada Idade Moderna, verificou-se um progresso no conhecimento dos produtos naturais, resultante da relação entre a Medicina e a Química (Yunes *et al.*, 2001; Montanari e Bolzani, 2001). Nos finais do século XVIII, foram desenvolvidos novos métodos que permitiram aos químicos dedicar-se ao isolamento e identificação de princípios activos, presentes em espécies vegetais. A morfina foi o primeiro princípio activo isolado, em 1803, por Serturmer, seguindo-se outros, como a atropina isolada por Mein, em 1831 (Turolla e Nascimento, 2006).

A síntese química de medicamentos, marcada por Kolbe, responsável pela produção do ácido acetilsalicílico, em 1897, a partir de *Salix alba* L. abriu caminho a um decréscimo da procura de produtos naturais. Apesar das muitas vantagens, que a síntese química possa ter na descoberta de novos fármacos, este processo foi mostrando alguns inconvenientes: rastreio ao acaso, elevado custo e período de tempo prolongado (Yunes *et al.*, 2001).

Face a este problema, nos anos oitenta (século XX), a diversidade vegetal do globo voltou a ser o centro de atenção, por parte de profissionais das áreas da Química e Farmacologia, com aumento dos estudos científicos sobre plantas com potencial acção farmacológica, até porque, apenas 15% desta biodiversidade, foi alvo de análise (Kinghorn, 2002). Existem, de acordo com estimativas, 350 mil a 550 mil espécies de plantas em todo o mundo. As regiões tropicais detêm a maior parte da biodiversidade vegetal, encontrando-se o Brasil na liderança mundial, com mais de 55 mil espécies. Apesar deste vasto património natural, somente 8% da flora brasileira foi investigada com intenção de encontrar substâncias com potencial farmacológico e 1100 espécies foram avaliadas cientificamente quanto às suas propriedades terapêuticas, a exemplo do que sucede noutras regiões ricas em biodiversidade (África, outros países da América Latina, Ásia, Austrália, Madagáscar...) (Simões *et al.*, 2003). Aqueles fármacos derivados de produtos naturais, actualmente comercializados, resultaram maioritariamente de pesquisas de carácter científico efectuadas na China, Coreia e Japão (Foglio *et al.*, 2006).

Apesar da sua longa história foi, apenas em 1976, que a OMS reconheceu a importância da medicina tradicional (Akerle, 1993), sendo que os primeiros países que tornaram oficial o recurso à Fitoterapia (com criação de monografias inscritas nas Farmacopeias) foram a Alemanha e a França e, mais tarde, outros países da Comunidade Europeia e os Estados Unidos da América (Gilbert *et al.*, 1997). A ideia errada, de que os produtos à base de plantas não apresentam efeitos prejudiciais, conduziu à criação da Comissão E, em 1978, organização alemã encarregada da avaliação da eficácia e segurança das plantas medicinais (Calixto, 2000).

Outras civilizações de África, China e Índia estão ligadas, desde a antiguidade, a uma cultura com enorme tradição no emprego de espécies vegetais na prática curativa. A China e a Índia, mobilizaram-se ao longo dos anos, com objectivo de legalizar e reconhecer a utilização das plantas medicinais e, a cultura chinesa, conta com o uso de mais de cinco mil espécies de plantas e com o conhecimento popular das ervas medicinais, desde há cinco séculos (Ding, 1987; Wang, 1984).

A sabedoria popular, transmitida ao longo de gerações, contribuiu para a descoberta de moléculas bioactivas vegetais, a partir das quais foram desenvolvidos agentes farmacológicos de síntese, de referência mundial: taxol (anti-cancerígeno isolado das cascas de *Taxus brevifolia* Nutt.), morfina (analgésico potente e principal componente do ópio, extraído de *Papaver somniferum* L.), salicilina (isolada das cascas de *Salix alba* L., a partir da qual foi sintetizado o ácido acetilsalicílico), quinina (isolada das cascas de *Cinchona officinalis* originou o anti-malárico cloroquina), entre outros (Barreiro, 2001; Yunes *et al.*, 2001).

2. O metabolismo secundário das plantas e diversidade de moléculas com propriedades farmacológicas

Durante o seu ciclo de vida, as plantas sintetizam compostos químicos essenciais ao seu desenvolvimento, por meio dos nutrientes, água e luz solar que adquirem. Assim, a biossíntese dos vegetais, de acordo com Von Poser e Mentz (2003), dá origem a dois tipos de compostos: metabolitos primários e metabolitos secundários. Os primeiros, proteínas, aminoácidos, ácidos nucleicos, polissacarídeos e fosfolípidos são essenciais à

vida de todos os seres vivos e apresentam funções bem definidas e vitais (fotossíntese, respiração e transporte de solutos) (Von Poser e Metz, 2003).

Os metabolitos secundários são produzidos a partir do metabolismo primário, apresentam dimensões micromoleculares, estruturas complexas e encontram-se em concentrações relativamente baixas (Von Poser e Metz, 2003). Embora não sejam essenciais, ao desenvolvimento e crescimento da planta, são fundamentais à sobrevivência e continuidade da espécie, dentro do ecossistema, uma vez que facultam vantagens adaptativas, ao longo do seu percurso evolutivo. Por exemplo, na luta pela sobrevivência, as plantas produzem moléculas que funcionam, principalmente, como um mecanismo de defesa, durante a sua interação com o meio-ambiente. As espécies vegetais representam, para alguns animais, uma fonte de alimento e para outros, um alvo de parasitismo (organismos patogénicos), logo, para dissuadir os animais, as plantas usam produtos derivados do metabolismo secundário, como por exemplo, os taninos presentes nos frutos verdes, para se defender (Verpoorte, 1998).

Existem várias classes de metabolitos secundários, que são os responsáveis pelas propriedades farmacológicas dos produtos fitoterapêuticos. A título de exemplo refira-se (Gobbo-Neto e Lopes, 2007; Cunha *et al.*, 2007):

- ✓ Constituintes dos óleos essenciais: compostos voláteis de natureza terpénica e derivados do fenilpropano, com acção anti-séptica sobre bactérias, fungos e leveduras;
- ✓ Flavonóides: compostos com o 2-fenilcromano, como elemento estrutural de base, e capazes de reduzir a permeabilidade capilar e reforçar a sua resistência, dotados de acção anti-inflamatória e antioxidante;
- ✓ Ácidos fenólicos: compostos derivados do ácido benzóico e do ácido cinâmico, com propriedades adstringentes e hemostáticas (ácido gálhico) e usados no tratamento de dores articulares e sintomas gripais e febris (ácido salicílico);
- ✓ Lactonas sesquiterpénicas: compostos terpénicos que podem apresentar actividade antimicrobiana, anti-inflamatória e insecticida;
- ✓ Cumarinas: compostos derivados do ácido cinâmico, com actividade anticoagulante e fotossensibilizante (útil para repigmentação em casos de vitiligo idiopático);

- ✓ Saponinas: compostos heterósidos com acção expectorante;
- ✓ Alcalóides: compostos derivados, principalmente, de aminoácidos, mas também de terpenos e esteróis, azotados e detentores de diversas acções farmacológicas (estimulante, analgésica e ansiolítica, anestésica local, anti-tumoral e antitússica);
- ✓ Taninos: compostos de natureza fenólica usados no tratamento de diarreias, como anti-inflamatórios, anti-sépticos e hemostáticos; e outros.

Um aspecto importante a salientar, tem a ver com o conteúdo em substâncias químicas originadas pelas vias biossintéticas secundárias das plantas, o qual pode sofrer variações frequentes, consoante vários factores influentes no seu habitat. Esta influência pode fazer-se notar na totalidade e/ou em determinados metabolitos secundários. Visto representarem uma interacção química, entre a planta e o ambiente, faz todo sentido que a sua produção e concentração, seja alterada pelas condições ambientais envolventes. A sazonalidade, o ritmo circadiano, o estado de desenvolvimento e a idade, a temperatura, a disponibilidade hídrica, a radiação ultra-violeta, os nutrientes do solo, a altitude, a composição da atmosfera e os danos causados nos tecidos, representam os principais factores a considerar como interferentes no metabolismo secundário (Gobbo-Neto e Lopes, 2007).

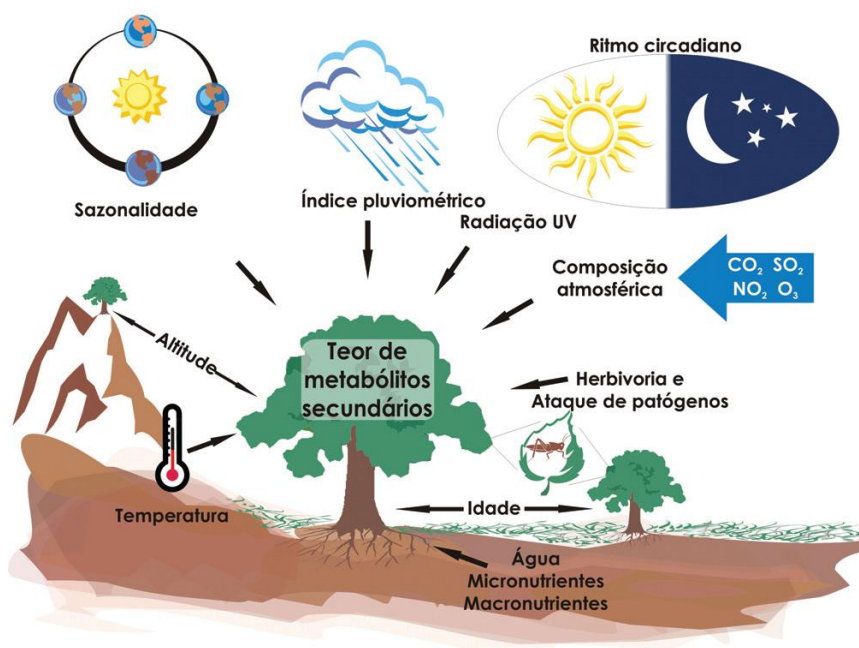


Figura1-Factores que influenciam o conteúdo em metabolitos secundários sintetizados pelas plantas (Gobbo-Neto e Lopes, 2007)

Além dos factores ambientais, existe uma grande probabilidade de as condições de colheita, estabilização e armazenamento afectarem o teor em moléculas bioactivas das plantas medicinais, pelo que é fundamental, realizar estudos que informem quanto às condições e épocas para o cultivo e/ou colheita, para que seja possível a obtenção de matéria-prima vegetal com as concentrações ideais em princípios activos (Gobbo-Neto e Lopes, 2007).

A variabilidade genética, das plantas espontâneas, exprime-se pela existência de quimiotipos. Estes quimiotipos representam a existência de populações de plantas da mesma espécie, que são morfologicamente semelhantes, mas os seus constituintes químicos diferem. Este parâmetro deve ser considerado, no momento da selecção da planta, para que o quimiotipo corresponda aquele que, por exemplo, contém a molécula pretendida em maior quantidade (Cunha *et al.*, 2007).

Contrariamente ao que foi referido para as plantas espontâneas, cujo desenvolvimento está isento de qualquer tipo de controlo, sendo por isso, afectado por vários factores (ambientais, colheita, armazenamento...) é possível obter matéria-prima vegetal uniforme e de qualidade considerável e, portanto, produtos terapêuticos naturais, inclusive medicamentos, com uma composição constante e propriedades terapêuticas reproduzíveis, se as plantas forem sujeitas a estudos de domesticação, produção biotecnológica e aperfeiçoamentos genéticos (Calixto, 2000; Evans, 1996).

3. Plantas medicinais como alternativa terapêutica

Há cerca de vinte anos, o interesse pelas plantas medicinais era, relativamente, pequeno. A ideia de que a biotecnologia, a biologia molecular e os novos avanços nos processos de síntese química resolviam os problemas colocados, principalmente, pelo desenvolvimento de resistência de microorganismos aos fármacos sintéticos, tornou-se com o decorrer do tempo, pouco provável. Uma parte significativa destes fármacos, cerca de 25%, tem, mesmo actualmente, origem em plantas através de semi-síntese ou isolamento (Calixto, 2000). Basta referir, a título de exemplo, que a indústria farmacêutica não consegue produzir, por via sintética, o taxol (fármaco semi-sintético), pelo que o interesse pelas plantas medicinais ressurgiu, por parte de investigadores de várias áreas e, especialmente, por parte das indústrias farmacêuticas que viram nas

plantas medicinais a possibilidade de descoberta de novos princípios activos, a serem usados ou a servirem de modelo na síntese de novos medicamentos. De notar que, a descoberta de moléculas activas vegetais usadas na produção de medicamentos, eficazes no tratamento de tumores (vincristina, vimblastina, taxol, etoposídeo e outros), reforçou este interesse (Montanari e Bolzani, 2001; Pinto *et al.*, 2002; Lee, 2004). Calcula-se, aliás, que dos fármacos anti-cancerígenos submetidos a testes científicos e com eficácia e segurança comprovadas, nos últimos 25 anos, 77,8% são de origem natural (Nogueira *et al.*, 2010).

A enorme possibilidade da descoberta de constituintes químicos de estruturas complexas e únicas, originados por um processo evolutivo de milhares de anos, voltou a colocar o reino vegetal no centro da investigação (Maciel *et al.*, 2002; Montanari e Bolzani, 2001; Calixto, 2005). As vantagens económicas, a complexidade das moléculas vegetais que, apesar dos avanços a nível da síntese orgânica, microbiologia industrial e biologia molecular, não permitem a obtenção sintética de moléculas com a mesma estereoquímica (semelhança na disposição espacial das moléculas), que as naturais e os elevados custos, quando é possível a sua síntese em laboratório, também conduziram à procura aumentada de espécies vegetais com aplicações medicinais (Montanari e Bolzani, 2001; Pinto *et al.*, 2002).

A Natureza é, assim, uma fonte muito promissora no que respeita à variedade de moléculas do reino vegetal, com potencial valor clínico, já que há muito por explorar. Felizmente, têm sido efectuadas cada vez mais publicações de estudos, relacionados com esta área. A prova disso mesmo é o acréscimo significativo verificado na quantidade de artigos publicados, no “Journal of Ethnopharmacology”, que sofreu um aumento para mais do dobro, entre os anos de 2003 e 2005 (Gertsch, 2009).

Estes estudos, requerem uma pesquisa elaborada e que necessita do contributo de diversas áreas. Desde logo, a química dos produtos naturais inclui várias etapas fundamentais à validação do seu potencial terapêutico, que incidem no estudo da biossíntese, isolamento, determinação da estrutura e investigação das propriedades biológicas dos metabolitos secundários sintetizados pelas plantas (Torssell, 1997; Dewick, 1998). O modo de selecção e colheita da planta, as técnicas de isolamento, a determinação das estruturas, a evolução biológica, a quimiotaxonomia providenciam

conhecimento que conduz à descoberta de novos compostos com actividade terapêutica (Braz-Filho, 1999).

A descoberta de novas moléculas activas, porém, não seria possível sem os conhecimentos da etnobotânica, que estuda as plantas usadas tradicionalmente, por vários povos, e da etnofarmacologia baseada na análise científica interdisciplinar das práticas tradicionais de preparação e uso de medicamentos à base de plantas, pelas civilizações que recorrem, apenas à Natureza, para tratar patologias (Maciel *et al.*, 2002; Gomes, 2005). Pode-se concluir, então, que o estudo interdisciplinar (Botânica, Química, Farmacologia e Toxicologia) é fundamental na obtenção de matéria-prima vegetal para a produção de produtos fitoterapêuticos e isolamento de novos fármacos e/ou protótipos de novos fármacos, bem como, a sabedoria daquelas comunidades experientes no uso das plantas para tratamento, pois todo o estudo parte dos dados recolhidos junto destas (Foglio *et al.*, 2006).

Apesar de todas estas vantagens, é importante salientar, que os ecossistemas onde se encontra esta biodiversidade devem ser preservados, no sentido de não permitir a extinção de espécies nativas. A ameaça de extinção torna-se, a cada dia, uma realidade mais crível, tendo em conta que a maior procura de espécies vegetais terapêuticas levou à sua exploração, em grande escala e de um modo incontrolado. Como consequência, muitas espécies hipoteticamente providas de valor farmacológico podem desaparecer, sem que os seus constituintes sejam analisados (Simões *et al.*, 2003; Pinto *et al.*, 2002; Calixto, 2005).

O mercado das plantas medicinais tem contribuído, positivamente, para a economia global, com movimentos de mais de 60 biliões de dólares americanos por ano, reflectindo a globalização e expansão da fitoterapia, com número crescente de adeptos, mesmo nos países mais industrializados (WHO, 2002).

Um dos factores que mais pesa, na opção por formas de tratamento com base em plantas medicinais, prende-se com a menor incidência de efeitos secundários e toxicidade em relação aos medicamentos clássicos. Existe, porém, uma ideia generalizada de que os produtos naturais não apresentam efeitos secundários, o que não corresponde à realidade (Calixto, 2000).

O custo mais elevado dos medicamentos de síntese, também influencia significativamente, a escolha de produtos com princípios activos naturais. A auto-medicação, já que a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários ou indesejáveis nas terapias à base de plantas é menor, sendo consideradas seguras, integra, de igual modo, os motivos responsáveis pela larga adesão às terapias, envolvendo o uso de espécies vegetais (Calixto, 2000).

A importância das plantas medicinais é um facto. Entre 65-80 % das civilizações mais carenciadas e subdesenvolvidas, utiliza os recursos naturais como a base para a assistência médica primária (Akerle, 1993). Neste contexto, é da conveniência das mesmas, conhecer todas as potencialidades das espécies nativas, para que invistam em novas tecnologias de produção adequadas, ou seja, inspiradas nos seus próprios recursos. O contributo deste conhecimento reflecte-se na aquisição de uma maior independência monetária e tecnológica, por parte destes países, assim como, no reconhecimento do valor da sua flora, o que auxilia na adopção de políticas de preservação e gestão da Natureza (Cunha *et al.*, 2005).

As sociedades mais ocidentais e avançadas, por sua vez, depositam nas espécies vegetais grandes expectativas, sendo do seu interesse superior o descobrimento de novas moléculas com actividade farmacológica, importantes para o tratamento e cura de doenças com poucas ou nenhuma alternativas terapêuticas, como é o caso de infecções provocadas por microorganismos multiresistentes e vários tipos de tumores, acrescentando ainda, uma grande poupança de tempo e dinheiro, no desenvolvimento de medicamentos inovadores a partir das plantas (Maciel *et al.*, 2002; Gomes, 2005).

Organizações internacionais, como a OMS e a United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), perante os factos mencionados e consciencializadas da sua magnitude global, recomendam a colaboração entre os terapeutas conhecedores de métodos tradicionais e os profissionais de saúde, na prestação de cuidados de saúde primários, apelando ainda à implementação de programas de incentivo ao desenvolvimento de estudos etnofarmacológicos (Gomes, 2005). As convenções internacionais que defendem o ambiente, gestão de recursos e direitos de propriedade das populações aos seus saberes tradicionais, juntamente com os programas de incentivo referidos, visam alertar a comunidade internacional, as

entidades oficiais locais e povos indígenas para a importância da preservação da sua biodiversidade e valiosíssimo conhecimento, de maneira a possibilitar a sua perpetuação às gerações futuras (Gomes, 2005).

A erva-de-Santa-Maria é usada, desde há vários séculos, na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças, principalmente, da helmintíase e outras parasitoses (Gadano *et al.*, 2006; MacDonald *et al.*, 2004). Considerada pela OMS, como sendo uma das plantas medicinais mais usadas, tradicionalmente, a nível mundial, (Lorenzi e Matos, 2002) as suas propriedades terapêuticas têm sido amplamente estudadas pela comunidade científica. Estes trabalhos científicos procuram uma justificação para estas propriedades, de modo a que, o seu potencial biológico possa ser aproveitado para novas aplicações farmacológicas e a promover o seu uso seguro e eficaz.

II. *Chenopodium ambrosioides* L. (Erva-de-Santa-Maria)

1. Classificação científica

Chenopodium ambrosioides L. (Figura 2) pertence ao reino Plantae, divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, ordem Caryophyllales, família Amaranthaceae, subfamília Chenopodioideae e género *Chenopodium* (Winsor, 2001; Stevens *et al.*, 2001).

A denominação *Chenopodium* deriva dos termos gregos “chen” e “pous”, que significam ganso e pé, respectivamente, uma vez que as folhas deste género de plantas, se assemelham a uma pata de ganso. O nome *ambrosioides* deve-se ao facto da planta possuir inflorescências parecidas, com as das espécies de plantas do género *Ambrosia* (Afitema, 2010).



Figura 2-*C. ambrosioides* L.
(Discover Life, 2010)

2. Nomes comuns

C. ambrosioides L. apresenta várias denominações populares. Em Portugal, tem como nome vulgar, além de erva-de-Santa-Maria, ambrósia-do-méxico, chá-formiga, chá-do-méxico, chá-das-lombrigas, chá-das-bichas, quenopódio, lombrigueira, nos Açores e usaidela, na Madeira, entre outros. No Brasil é conhecido, também como erva-de-Santa-Maria, mastruz ou mastruço; na Argentina, Peru, México e outros países da América é-lhe atribuído o nome de paico, pazote ou epazote (Pereira *et al.*, 2010; González *et al.*, 2009).

3. Habitat e distribuição geográfica

C. ambrosioides L. é uma planta procedente da América tropical, ao que se julga saber, mais concretamente do México e daí ser também conhecida como chá-do-méxico. Encontra-se amplamente distribuída pelo globo, com crescimento espontâneo em regiões de clima tropical, subtropical (principalmente da América e África) e temperado (desde o Mediterrâneo até à Europa Central) (Kisman, 1991).



Figura 3-Inflorescência de *C. ambrosioides* L.

(Prelude Medicinal Plants Database specialized in Central África – Metrafo Infosys metafro, 2010)

Esta espécie está adaptada às condições atmosféricas de Portugal, onde cresce espontaneamente, desde 1897, ano em que surgiram os seus primeiros registos no nosso país (Almeida e Freitas, 2006). Pode encontrar-se em terrenos arenosos, terras cultivadas e sítios ruderalizados (bordas de caminhos e campos de cultivo). O seu desenvolvimento é favorecido em solos ricos em azoto com textura média, solos férteis com abastecimento moderado de água e boa iluminação, tolerando os solos salinos, daí que o seu crescimento, também possa, ocorrer em solos ricos em sais minerais (González *et al.*, 2009).

4. Descrição botânica sumária

A erva-de-Santa-Maria é uma planta herbácea, erecta, peluda, muito aromática (odor característico e forte) e normalmente anual. Exibe um caule, cuja altura pode variar, desde vinte centímetros a um metro e meio, ramificado, provido de poucos pêlos curtos e de tonalidade avermelhada (Figura 4). As folhas são lanceoladas, inteiras ou dentadas com pelinhos curtos e de pecíolo curto (Figura 5) (Kisman, 1991; González *et al.*, 2009).



Figura 4-Caule de *C. ambrosioides* L.
(Discover Life, 2010)



Figura 5-Folhas de *C. ambrosioides* L.
(Clove Garden, 2010)

As flores são muito pequenas, de cor verde-clara, verde-amarelada ou vermelha e agrupam-se, em pequenos aglomerados, que se inserem directamente nas axilas das folhas superiores (Figura 6) (Kisman, 1991; González *et al.*, 2009).



Figura 6- Flores de *C. ambrosioides* L.
(Prelude Medicinal Plants Database specialized in Central África – Metrafo Infosys, 2010)

Os frutos são verde-acastanhados (Figura 7) e originam apenas uma semente preta, usada para reprodução da planta (Figura 8). Floresce entre Abril e Dezembro (Kisman, 1991; González *et al.*, 2009).



Figura 7-Frutos de *C. ambrosioides* L.
(Discover Life, 2010)



Figura 8-Sementes de *C. ambrosioides* L.
(Chileflora, 2010)

5. Aplicações etnomedicinais

Dada a ampla distribuição de *C. ambrosioides* L., por muitas regiões do planeta, a OMS considera, esta planta, como uma das plantas medicinais mais utilizadas em todo o mundo (Lorenzi e Matos, 2002). O grande uso desta planta prende-se também com as inúmeras actividades biológicas/farmacológicas que lhe são atribuídas. O conhecimento popular indica a utilização das folhas e sementes como anti-helmínticos, repelente de insectos e para tratar contusões; a infusão das folhas como sendo benéfica nos estados gripais e as flores da planta para uma acção purgante (Di Stasi *et al.*, 1989). Por exemplo, no Brasil, país onde *C. ambrosioides* L. está distribuída por todo o território e é amplamente conhecida das populações, estas utilizam as suas folhas, frequentemente, no tratamento tópico de úlceras cutâneas provocadas por *Leishmania* spp. (França *et al.*, 1996).

Assim, a par do seu uso como anti-helmíntica, o mais conhecido e difundido, esta planta também é usada como emenagoga, abortiva (Conway e Slocumb, 1979), no tratamento de doenças manifestadas ao nível do sistema digestivo (carminativa), respiratório (asma e pneumonia), uro-genital, vascular (hemostática) e nervoso, como anti-microbiana (bactérias, fungos, leveduras e protozoários), antipirética, sedativa, anti-espasmódica, anti-inflamatória, cicatrizante, analgésica e como repelente/insecticida (De Feo e Sanatore, 1993; Gadano *et al.*, 2006).

Apesar de, tradicionalmente, se usar a infusão ou a decocção de *C. ambrosioides* L., quer de toda a planta ou das suas várias partes, depois de secas (MacDonald *et al.*, 2004), também o uso do óleo essencial de *C. ambrosioides* L., obtido por destilação a partir das folhas, sementes, flores e, por vezes, raízes da planta é frequente em algumas regiões (Kliks, 1985; MacDonald *et al.*, 2004). Este óleo essencial volátil, em associação com um laxante, constituiu, durante muitos anos, o modo de tratamento de infecções parasitárias em seres humanos, cães, gatos e animais não ruminantes (Gibson, 1965).

Algumas comunidades rurais continuam a usar este óleo essencial, como forma de tratamento de infecções provocadas por parasitas, graças à sua aparente eficácia, custo e disponibilidade relativamente aos medicamentos modernos. No entanto, a ocorrência de alguns acidentes fatais devidos à toxicidade, resultante da toma em doses excessivas, deste óleo essencial (Levy, 1914) levou ao declínio da produção das suas formas comercializadas para uso humano, em virtude de fármacos mais actuais e eficazes (MacDonald *et al.*, 2004).

6. Compostos químicos identificados

A composição química de *C. ambrosioides* L. tem sido alvo de vários estudos científicos que incidem, quase totalmente, na identificação de constituintes químicos presentes no seu óleo essencial. Obtido no final do séc. XIX, através da destilação da planta, o óleo essencial de *C. ambrosioides* L. passou rapidamente a ser comercializado como anti-helmíntico poderoso, ficando conhecido na altura como “Baltimore oil” e óleo de *Chenopodium* (MacDonald *et al.*, 2004).

A literatura existente apresenta resultados variáveis, em relação à composição qualitativa e quantitativa do óleo essencial de *C. ambrosioides* L., consoante a área geográfica onde é colhido o material vegetal. Bauer e Brasil (1973) referem que a maior porção do óleo de *Chenopodium* (de origem brasileira) é constituída por limoneno (24,6%), mirceno (19%) e β -pineno (3,6%). Por sua vez, Jardim *et al.* (2008) ao estudarem a composição de *C. ambrosioides* L. brasileira, mas proveniente de um local diferente da analisada, por Bauer e Brasil (1973), identificaram treze compostos, representativos de 90,4% da constituição do óleo, sendo os principais: o ascaridol

(isómeros *E* e *Z*-80,0%), o carvacrol (3,9%), o *p*-cimeno (2,0%) e o α -terpineno (0,9%). Os outros constituintes identificados foram: o álcool benzílico (0,3%), *p*-cresol (0,3%), *p*-menta-1,3,8-trieno (0,8%), *p*-cimen-8-ol (0,6%), α -terpineol (0,5%), piperitone (0,8%), acetato de (*E*)- piperitol (0,5%) e acetato de (*Z*)-cravil (0,2%).

Também Cavalli *et al.* (2004) e Koba *et al.* (2009) ao identificarem os constituintes do óleo essencial de *C. ambrosioides* L., originária, respectivamente, de Madagáscar e do Togo, verificaram que o ascaridol é o seu constituinte principal, nas percentagens respectivas de 41,8% e 51,12%

Na Índia, o óleo essencial desta planta tem como principal constituinte o α -terpineno (63,6%), enquanto o ascaridol representa, apenas 7%, da sua composição e o carvacrol está ausente (Gupta *et al.*, 2002). Já ao analisar o óleo obtido, por extracção das folhas secas de *C. ambrosioides* L., colhida na República dos Camarões, Tapondjou *et al.* (2002) verificaram que 50% da sua composição química equivale ao *p*-cimeno. O ascaridol aparece, em muito baixa quantidade (0,1%), nas plantas originárias da Nigéria, à semelhança do que acontece com a erva-de-Santa-Maria originária da República dos Camarões, que apresenta uma percentagem de 3,5% (Tapondjou *et al.*, 2002).

Por outro lado, e no que respeita a *C. ambrosioides* L. originária da República dos Camarões, Chekem *et al.* (2010) identificaram catorze compostos, representantes de 98,8% da totalidade do seu óleo essencial, sendo o α -terpineno (51,3%), o *p*-cimeno (23,4%) e o *p*-menta-1,8-dieno (15,3%), os principais.

Os resultados dos trabalhos, acima referidos, mostraram que a proveniência geográfica da planta influencia a sua composição química. Também, a forma como o óleo é obtido, pode influenciar a sua constituição. De facto, nos trabalhos de Tapondjou *et al.* (2002) o óleo essencial foi obtido a partir de material vegetal seco, podendo o processo de secagem estar na origem da perda de certos compostos, que foram detectados por Chekem *et al.* (2010) e estão ausentes na amostra analisada Tapondjou *et al.* (2002).

A par dos factores enunciados (localização geográfica e modo de extracção), existem outros factores com grande influência no conteúdo de moléculas químicas

produzidas pelas plantas (Gobbo-Neto e Lopes, 2007). As condições ambientais, o período de evolução e a variabilidade genética (possível existência de quimiotipos dentro desta espécie), também podem condicionar a produção de moléculas químicas pela planta, justificando estas incoerências (Gobbo-Neto e Lopes, 2007; Chekem *et al.*, 2010). Apesar das variações, este óleo essencial é constituído, principalmente, por compostos voláteis de natureza monoterpénica (Halpern, 1948).

C. ambrosioides L. é rica em outros compostos, além dos terpenos identificados no seu óleo essencial, como os flavonóides, saponinas e anetol (éter fenólico) (Kliks, 1985; Cruz *et al.*, 2007). Foram identificados, nesta espécie, vários flavonóides relacionados com algumas das suas propriedades farmacológicas (Vysochina, 2010; Nascimento *et al.*, 2006). Nos frutos de *C. ambrosioides* L. detectaram-se os flavonóides canferol, quercetina, isoramnetina, canferol 3-ramnosídeo-4`-xilosido e canferol 3-ramnosídeo-7-xilosido, sendo os últimos dois, flavonóides glicosilados (Neeru *et al.*, 1990). A lespedina, também um flavonóide glicosilado, foi identificada após análise do extracto etanólico, obtido a partir da parte aérea desta planta (Gohar e Elmazar, 1997).

6.1. Ascaridol

O ascaridol (1,4-epidioxi-*p*-mentano), isolado pela primeira vez, em 1985, é um composto de natureza monoterpénica e um endoperóxido, pois possui um grupo funcional pouco comum, uma ponte peróxido (Figura 9) (Dembitski *et al.*, 2008). Embora presente por toda a planta, a maior concentração de ascaridol encontra-se no óleo essencial, obtido a partir das suas sementes (Gadano *et al.*, 2006).

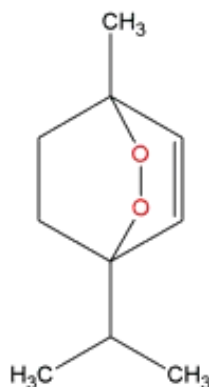


Figura 9-Estrutura química do ascaridol
(Lautenschläger, 2008)

Este endoperóxido pode ser sintetizado, em laboratório, a partir do α -terpineno, outro constituinte do óleo de *Chenopodium*, numa reacção catalisada pela enzima iodoperoxidase, com actividade óptima enzimática a pH=4, numa solução com 2,5 mM de peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e 1mM de iodeto de sódio (NaI) (Dembitski *et al.*, 2008). É muito pouco solúvel em água, apresentando maior afinidade para solventes apolares. Estas características de solubilidade permitem a sua extracção das infusões aquosas da erva-de-Santa-Maria, procedendo à agitação das referidas infusões com solventes apolares, como o hexano. Deste modo, o ascaridol migra da fase aquosa (polar) para a fase orgânica (apolar) (MacDonald *et al.*, 2004).

A primeira demonstração de que a actividade anti-helmíntica, responsável pela larga utilização tradicional do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. como vermífugo, se deve ao ascaridol é da autoria de Smillie e Pessoa (1924) (MacDonald *et al.*, 2004). Este composto tem sido relacionado, ainda, com outras actividades da erva-de-Santa-Maria, como por exemplo: actividade analgésica, sedativa, anti-fúngica e anti-tumoral (Pare *et al.*, 1993; Kumar *et al.*, 2007; Efferth *et al.*, 2002).

7. Toxicidade associada

Como anteriormente foi referido, *C. ambrosioides* L. pode ser usada na forma de infusão ou de óleo essencial e, não é indiferente, a forma de utilização desta planta se atendermos aos efeitos tóxicos que dela possam advir. De facto, a toxicidade de *C. ambrosioides* L. parece estar relacionada com moléculas activas existentes no seu óleo essencial. Kliks (1985) verificou ausência de toxicidade do extracto aquoso. MacDonald *et al.* (2004) sugerem que o uso tradicional de infusões da planta, como anti-helmíntica, é mais seguro que o uso do óleo essencial. Recorrendo a ensaios, *in vitro*, demonstraram que infusões aquosas de *C. ambrosioides* L. e extractos aquosos livres de ascaridol, permanecem com 90% de actividade nematicida sobre *Caenorhabditis elegans*, sugerindo que um outro composto hidrossolúvel é o detentor desta actividade e que, estas soluções aquosas, não exercem qualquer efeito sobre a contracção normal da musculatura lisa gastrointestinal de ratos.

Estas observações vão de encontro a outros registos da bibliografia científica, segundo os quais, não é usual a ocorrência de intoxicações após o uso de infusões aquosas de *C. ambrosioides* L. (Kliks, 1985), pois menos de 11% da actividade nematicida das infusões está relacionada com o ascaridol, demonstrando que este composto químico está em quantidades ínfimas, neste tipo de preparações, devido às suas características de solubilidade (muito pouco solúvel em água) (MacDonald *et al.*, 2004).

Por outro lado, a bibliografia refere a existência de efeitos tóxicos e mortes, aquando do uso do óleo de *Chenopodium* (Levy, 1914). Segundo Levy (1914), o uso indevido do óleo de *Chenopodium*, é uma causa provável para a ocorrência de toxicidade e óbitos e De Pascal *et al.* (1980) alertam para a ocorrência de mortes, em humanos e ratos, provocadas por overdose do óleo de *Chenopodium*.

Durante uma intoxicação aguda com este óleo essencial, manifestam-se vários sintomas característicos desta crise, iniciada por gastroenterite com hiperemia difusa, seguida de alterações ao nível do SNC, tais como dores de cabeça, rubor facial, visão turva, vertigens, descoordenação motora e parestesia (Gadano *et al.*, 2002).

Os efeitos tóxicos do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. têm sido, de um modo geral, atribuídos ao ascaridol, considerado o principal constituinte químico deste óleo (Pollack *et al.*, 1990). Num estudo de Okuyama *et al.* (1993), no qual o ascaridol foi administrado a camundongos numa dose de 100 mg/Kg de peso corporal, os animais apresentaram hipotermia e actividade locomotora diminuída. O aumento da dose para 300 mg/Kg de peso corporal provocou a morte dos camundongos.

Efeitos nefastos a nível do genoma humano, provocados pelo uso de *C. ambrosioides* L., também se encontram descritos na literatura. Observações de Gadano *et al.* (2002) acerca de danos genéticos induzidos por infusões e decocções desta planta, em culturas de células humanas, demonstraram a existência de genotoxicidade causada por estas preparações. O autor e seus colaboradores verificaram um aumento do número de células com aberrações cromossómicas e da frequência de trocas entre cromátídeos irmãos (indicadores de danos celulares), assim como, uma diminuição do índice mitótico das células (indicador de morte celular), provocados por estas preparações.

Neste mesmo estudo, as infusões e decocções foram fraccionadas por agitação com clorometano, obtendo-se extractos metanólicos de ambas as preparações, que demonstraram ter uma maior influência nos parâmetros mencionados, revelando-se mais activos, em termos de toxicidade celular. Estes dados, permitiram concluir que os constituintes químicos indutores de danos genéticos estão, maioritariamente, nos extractos metanólicos da planta (Gadano *et al.*, 2002).

Gadano *et al.* (2006) debruçaram, novamente a sua atenção sobre a cito e genotoxicidade provocada por *C. ambrosioides* L. (infusões e decocções), mas desta vez, analisaram também uma outra espécie do género *Chenopodium* (*Chenopodium album* L.), que é não aromática e, portanto, não produz óleo essencial. O objectivo foi comparar os efeitos exercidos nas células, pelas duas espécies, de modo a avaliar a influência do óleo essencial presente em *C. ambrosioides* L.. As preparações de *C. album* L. não induziram qualquer tipo de toxicidade nas células, levando a concluir que o óleo essencial presente em *C. ambrosioides* L. está relacionado com a toxicidade celular exercida por esta espécie. Em ambos os estudos, não foi detectada a presença de ascaridol nas preparações aquosas, que podem conter, possivelmente, outros compostos oxidados relacionados com o ascaridol (Gadano *et al.*, 2006).

A toxicidade da erva-de-Santa-Maria parece variar, consoante o tipo de preparação (infusão, decocção, óleo essencial...) usada e os constituintes activos presentes, em maior quantidade, nestes tipos de preparação. É necessário realizar mais estudos que permitam esclarecer o mecanismo de toxicidade desta espécie, para evitar que efeitos prejudiciais ocorram com a sua utilização. Contudo, as preparações aquosas da planta que são, aliás, as mais utilizadas na medicina tradicional, quer na forma de infusão ou decocção são as que apresentam menos riscos em termos de toxicidade (MacDonald *et al.*, 2004).

8. Propriedades etnofarmacológicas estudadas

Com o objectivo de validar cientificamente os efeitos terapêuticos de *C. ambrosioides* L., reclamados pelo conhecimento empírico da população, como resultado da sua utilização, durante séculos, em práticas de cura tradicionais têm sido realizados

vários estudos. As descrições encontradas na bibliografia abrangem alguns dos efeitos terapêuticos mais difundidos desta planta, desde a actividade anti-helmíntica, anti-fúngica, anti-tumoral, anti-inflamatória e outras, até às suas propriedades como insecticida (Lopez De Guimarães *et al.*, 2001; Kumar *et al.*, 2007; Efferth *et al.*, 2002; Ibironke e Ajiboye, 2007; Tavares e Vendramin, 2005).

8.1. Actividade anti-parasitária

As plantas medicinais têm sido utilizadas, desde tempos longínquos, no controlo de parasitas intestinais, como forma de limitar os inconvenientes e dificuldades inerentes ao uso de medicamentos anti-parasitários. *C. ambrosioides* L., pelas suas propriedades terapêuticas, tem sido um “remédio caseiro” com grande popularidade no combate a parasitas intestinais (helmintas e amibas). A helmintíase manifesta-se com maior prevalência, nos países tropicais e subtropicais em vias de desenvolvimento, sobretudo em regiões com condições sanitárias e de higiene precárias, embora seja uma doença cosmopolita. Os helmintas podem provocar infecções a nível gastrointestinal ou de outros tecidos, como o cérebro e o fígado (Broker *et al.*, 2006).

As infecções provocadas por helmintas intestinais constituem um problema de saúde pública global. Estimativas de Chan *et al.* (1994) apontavam 1 472 milhões de pessoas infectadas a nível mundial, por *Ascaris lumbricoides* (lombrigas), 1 298 milhões infectadas por ancilostomídeos (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*) e 1 049 milhões infectadas por *Trichuris trichiura*.

A transmissão da doença é feita através da ingestão acidental de ovos dos helmintas intestinais (*Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*), presentes em solos contaminados com fezes infectadas, da penetração de formas larvares na pele (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*) ou da ingestão de alimentos (carne de boi, porco e peixe) infectados e mal cozinhados (Broker *et al.*, 2006). Os sintomas são variáveis, contudo, a infecção pode acarretar o comprometimento do estado nutricional, perturbar os processos cognitivos, induzir alterações teciduais como granulomas e provocar anorexia, diarreia ou obstrução intestinal, conduzindo a um estado de morbidade ou mesmo à morte. Os casos de maior gravidade manifestam-se em indivíduos desnutridos e imunodeprimidos (WHO, 1996).

Além de constituírem um problema de saúde pública global, os parasitas intestinais, nomeadamente nemátodes, têm grande impacto económico na medida em que afectam, de forma clara, a eficácia produtiva das criações de gado, principalmente, de gado de pastagem. Acresce que, neste caso, o controlo das parasitoses é dificultada pela contaminação dos pastos com as fezes dos animais infectados e, sendo as pastagens a principal fonte de alimentação dos animais, a probabilidade de re-infecção é elevadíssima (Ketzi *et al.*, 2002; Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005).

O tratamento das parasitoses intestinais faz-se com recurso a anti-helmínticos de síntese, como: benzimidazóis (albendazol e mebendazol), piperazina e derivados, pirantel, levamisol, niclosamina, entre outros. No entanto, a epidemiologia desta doença permite entender, facilmente, a existência de limitações no acesso a estes fármacos, devido ao seu elevado custo e à pouca disponibilidade, muitas vezes, devido à distância entre as zonas afectadas e as comerciais (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005).

Porém, mesmo tendo acesso a medicamentos clássicos, o tratamento de algumas helmintíases torna-se difícil, devido à falta de saneamento básico e condições de higiene, o que propicia a disseminação e recorrência da doença, e à resistência desenvolvida por certos nemátodes gastrointestinais. Esta resistência à acção dos fármacos clássicos resulta do seu uso massivo e indiscriminado, por parte de produtores de gado, no tratamento e controlo de infecções provocadas por estes helmintas (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005; Mckellar e Jackson, 2004)

Casos de resistência aos benzimidazóis, foram detectados na África do Sul, Brasil, Paraguai e Uruguai, em produções de gado ovino (Mckellar e Jackson, 2004) e, no Mali, o tratamento de humanos infectados com *Necator americanus*, com mebendazol não exerceu a eficácia normal, apresentando falhas, o que não deixa de ser inquietante (De Clercq *et al.*, 1997). O recurso a produtos disponíveis na Natureza, como as plantas medicinais, para tratamento alternativo deste tipo de infecções parasitárias, afirma-se como sendo de extrema necessidade.

Várias plantas medicinais com acção anti-helmíntica, usadas como profilaxia e tratamento de parasitoses intestinais que afectam o Homem e animais, em muitos locais

do planeta, aparecem referenciadas na bibliografia. As sementes de *Carica papaya* L. (mamão) e as folhas de *Musa cavendishii* L. (banana) são empregues, por produtores rurais no tratamento de parasitoses gastrointestinais de animais domésticos, no continente americano, e demonstraram eficácia, *in vitro*, no tratamento de nemátodes gastrointestinais em caprinos (Batatinha *et al.*, 2004).

Em Portugal, as preparações tradicionais obtidas das sementes descascadas de *Citrillus vulgaris* (melancia) e de *Cucurbita pepo* e *Cucurbita maxima* (abóbora) são usadas no combate a parasitas intestinais, devido à sua acção anti-helmíntica (Cunha *et al.*, 2006; Tecedeiro, 1996). Para o tratamento da oxiuríase, provocada por *Enterobius vermicularis*, são usadas infusões e o óleo essencial das sementes de cenoura como anti-helmínticos (Cunha *et al.*, 2006).

C. ambrosioides L. encontra-se dentro deste leque de plantas medicinais, sendo usado, há muito tempo, como anti-helmíntico natural. Para o seu emprego podem ser adoptadas várias formas, a saber: infusão, decocção, óleo essencial, sumo e, com menos frequência, cataplasma. Como infusão, deve adicionar-se a uma chávena de água a ferver, uma colher de sopa da parte aérea da planta seca e beber três vezes ao dia (Tecedeiro, 1996; MacDonald *et al.*, 2004). Como decocção, a adição da parte aérea da planta seca deve ser feita à água, deixando ferver uns minutos (Gadano *et al.*, 2002). A obtenção do sumo é conseguida através da trituração da parte aérea da planta fresca, o qual, pode ser administrado diluído em água com açúcar ou leite, uma vez ao dia, em jejum e durante três dias (Lopez De Guimarães *et al.*, 2001; Borba e Amorim, 2004).

8.1.1. Actividade no combate a helmintas

A eficácia anti-helmíntica de *C. ambrosioides* L., na cura de infecções parasitárias gastrointestinais, em humanos e animais, tem sido documentada em vários estudos para elucidação das suas aplicações tradicionais, de modo a incentivar à adesão destas práticas e torná-las mais sustentáveis.

A eficiência anti-helmíntica de extractos obtidos de folhas de *C. ambrosioides* L. foi demonstrada por Giove (1996), através da avaliação da actividade das preparações, administradas oralmente, num grupo de doentes constituído por adultos e crianças,

infectados com os nemátodes gastrointestinais *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura* e *Ascaris lumbricoides*. Em 56% dos casos, observou-se acção anti-helmíntica, com eficácia de 100% no combate de *Ancylostoma duodenale* e *Trichuris trichiura* e 50% no combate de *Ascaris lumbricoides*.

Lopez De Guimarães *et al.* (2001) efectuaram, num grupo com sessenta crianças, com idades compreendidas entre os três e os catorze anos, um estudo comparativo entre a acção anti-helmíntica do sumo de *C. ambrosioides* L. e um dos fármacos de referência, o albendazol, no tratamento de parasitoses gastrointestinais provocadas por *Ascaris lumbricoides*. Ao avaliar a eficácia qualitativa (eliminação dos ovos do nemátode das fezes) verificaram que o albendazol e o sumo de *C. ambrosioides* L. mostravam eficácia idêntica (86,7%) e que, o sumo de *C. ambrosioides* L. foi mais eficaz (59,5%), em termos de eficácia quantitativa (redução da carga parasitária), do que o albendazol (58,3%). Também verificaram que, em 23% dos casos, foram manifestados efeitos adversos, pouco significativos (diarreia), nos dois tipos de tratamento. Face a estes resultados, os autores concluíram que o albendazol e sumo de *C. ambrosioides* L. demonstraram eficácia terapêutica idêntica frente a *Ascaris lumbricoides*. Neste estudo, os autores verificaram, ainda, que o tratamento natural contra *Hymenolepis nana*, se mostrou mais eficaz (100%) e vantajoso, em relação ao custo-benefício.

A actividade nematicida de extractos aquosos de *C. ambrosioides* L. livres de ascaridol, através de extracção com hexano, foi demonstrada, *in vitro*, contra o nemátode de vida livre *Caenorhabditis elegans* com uma eficácia de 90% (MacDonald *et al.*, 2004).

Muito recentemente, *C. ambrosioides* L. foi estudada para avaliação do seu potencial anti-helmíntico no tratamento da toxocaríase, doença causada pelo nemátode *Toxocara canis*. Reis *et al.* (2010) testaram, *in vitro*, os extractos hexânico, diclorometânico e a infusão a 10% de *C. ambrosioides* L., contra o segundo estado larvar (L2) de *Toxocara canis* e, *in vivo*, em murganhos CD1 infectados com o nemátode. Os resultados do estudo, *in vitro*, revelaram actividade nematotóxica semelhante em todas as preparações testadas. Nos ensaios, *in vivo*, nenhuma das preparações reduziu a carga parasitária dos órgãos afectados, nem influenciou a

produção de anticorpos anti-*Toxocara canis*. O extracto hexânico, no entanto, diminuiu a resposta inflamatória induzida pela infecção.

O óleo essencial de *C. ambrosioides* L. na concentração de 3,33 µl/ml mostrou 100 % de eficácia, *in vitro*, na inibição da eclosão de ovos do nemátode gastrointestinal *Haemonchus contortus*, em fezes de caprinos (Ketzis *et al.*, 2002). Contudo, neste mesmo estudo, o tratamento dos animais com a planta fresca moída na hora, misturada na água dos bebedouros e com o óleo essencial, administrados a curto-prazo, não foi eficaz na redução de nemátodes adultos (Ketzis *et al.*, 2002).

Extractos aquosos das folhas de *C. ambrosioides* L. exerceram actividade anti-helmíntica, *in vitro*, em culturas de larvas de nemátodes gastrointestinais de caprinos do género *Haemonchus*, *Oesophagostomum* e *Trichostrongylus*, reduzindo mais de 95% do número de larvas, na concentração de 110,6 mg/ml (De Almeida *et al.*, 2007).

Egualé e Giday (2009) testaram, *in vitro*, a acção de extractos aquosos e hidroalcoólicos das folhas de *C. ambrosioides* L., em ovos e adultos de *Haemonchus contortus*. Segundo os autores, os dois extractos inibiram a eclosão dos ovos a 100 %, mas em concentrações diferentes, sendo necessária uma concentração máxima de 1 mg/ml do extracto aquoso e de 0,5 mg/ml do extracto hidroalcoólico, para uma eficácia máxima. Apenas o extracto aquoso provocou uma redução significativa da mobilidade ou morte dos nemátodes adultos, dependendo da dose usada, mostrando que a eficácia dos extractos da planta, pode variar, consoante o estado de desenvolvimento dos nemátodes. Outros estudos referem a eficácia anti-helmíntica, desta planta, na forma de pó por trituração da planta seca, na redução de infecções parasitárias-mistas em cordeiros (Perezgrovas *et al.*, 1994).

O ascaridol, apontado como o princípio activo responsável pela potente acção anti-helmíntica de *C. ambrosioides* L. é pouco solúvel em água, por isso está presente, em menores concentrações, nas preparações aquosas da planta como as infusões, decocções e sumo. Por sua vez, o óleo essencial e os extractos de solventes apolares apresentam teores mais elevados de ascaridol (MacDonald *et al.*, 2004).

Inesperadamente, e como se pode constatar pelos estudos científicos referidos, preparações aquosas de *C. ambrosioides* L. apresentaram actividade anti-helmíntica, que mostrou ser análoga, em termos de eficácia, com anti-helmínticos clássicos (Lopez De Guimarães *et al.*, 2001) e com extractos de hexano e diclorometano (Reis *et al.*, 2010). Mesmo aquelas infusões livres de ascaridol, por agitação com hexano, para extracção do composto referido, apresentaram 90% de actividade nematicida (MacDonald *et al.*, 2004). Estas constatações, segundo alguns autores, devem-se muito provavelmente, à presença de outro(s) composto(s) hidrofílico(s) presente(s) nas preparações aquosas da planta, detentor(es) de acção anti-helmíntica (MacDonald *et al.*, 2004; Gadano *et al.*, 2006).

Com a sua utilização tradicional validada, *C. ambrosioides* L. pode ser considerada uma fonte de compostos químicos naturais com acção anti-helmíntica. O tratamento, sobretudo de infecções provocadas por nemátodes gastrointestinais, muito prevalentes, em seres humanos e animais de pastagem dispõe, assim, de mais opções farmacológicas.

A actividade anti-helmíntica, desta planta, pode ser considerada uma mais valia, pois os nemátodes gastrointestinais adaptam-se, cada vez mais, ao mecanismo de acção dos anti-helmínticos sintéticos, devido ao seu uso abusivo em medicina veterinária, tornando estes fármacos ineficazes. Como tratamento mais barato, acessível e eficaz *C. ambrosioides* L. poderá suprir as necessidades terapêuticas de populações rurais e carenciadas, a nível humano e veterinário.

Apesar dos estudos existentes, comprovarem que *C. ambrosioides* L. possui acção anti-helmíntica, outros ensaios devem ser realizados, no intuito de identificar novos compostos relacionados com esta acção e estabelecer indicações concretas, quanto ao modo de utilização da planta para evitar a ocorrência de efeitos tóxicos.

8.1.2. Actividade no combate a protozoários

Embora a actividade anti-helmíntica de *C. ambrosioides* L. seja a mais estudada, esta espécie é, igualmente, eficaz no combate aos protozoários *Plasmodium falciparum*,

Trypanossoma cruzi, *Leishmania amazonensis* e *Leishmania donovani* (Kuichi *et al.*, 2002; Pollack *et al.*, 1990; Monzote *et al.*, 2007; Monzote *et al.*, 2007a).

8.1.2.1. *Plasmodium falciparum*

O *Plasmodium falciparum* é o agente causador da forma mais virulenta de malária que afecta os seres humanos. O tratamento farmacológico da malária, embora ainda seja feito com quinina, principio activo extraído da casca da *Cinchona*, é também feito com recurso a fármacos sintéticos, como a quinacrina, cloroquina e primaquina. Contudo, já há parasitas resistentes a todos estes fármacos, o que torna a cura difícil e cara. Nos últimos tempos, tem-se utilizado com resultados interessantes e sem a descrição de casos de resistência, a artemisinina, uma molécula química natural, isolada de *Artemisia annua*, uma planta usada na medicina tradicional chinesa, há centenas de anos. A chave da eficácia da artemisinina está relacionada com a existência de um grupo peróxido funcional que, curiosamente, também está presente no ascaridol (Figura 10) de *C. ambrosioides* L. (Pollack *et al.*, 1990).

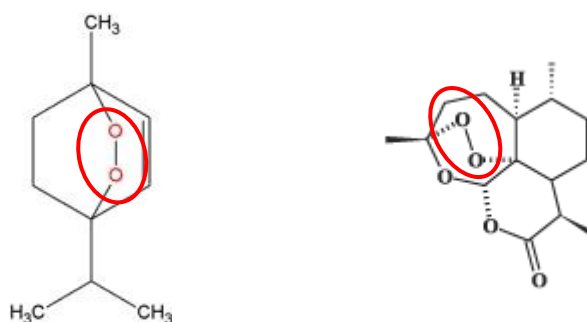


Figura 10-Estruturas químicas do ascaridol (Lautenschläger, 2008) e da artemisinina (Rodrigues *et al.*, 2006), respectivamente, mostrando o grupo peróxido funcional.

Esta constatação impulsionou Pollack *et al.* (1990) a estudarem o potencial anti-malárico de *C. ambrosioides* L.. Após a avaliação, *in vitro*, da acção do ascaridol sobre o *Plasmodium falciparum* constataram que, o endoperóxido de *C. ambrosioides* L. inibiu o crescimento do parasita. O grupo peróxido do ascaridol mostrou ser essencial para a actividade anti-malárica, pois uma outra molécula, estruturalmente semelhante ao ascaridol, mas com um grupo epóxido na vez do peróxido, foi testada, nas mesmas condições, e não afectou o crescimento parasitário (Pollack *et al.*, 1990).

8.1.2.2. *Trypanossoma cruzi*

A tripanossomíase Americana (doença de Chagas) é uma patologia infecciosa crónica provocada pelo *Trypanossoma cruzi*, considerada uma das doenças mais prevalentes da América Central e do Sul. A transmissão ao Homem e a outros mamíferos é feita por insectos da subfamília Triatominae, pela deposição de fezes infectadas ou, ainda, através de transfusões sanguíneas, agulhas contaminadas e via congénita (Barret *et al.*, 2003).

A doença de Chagas caracteriza-se pela manifestação de várias perturbações cardíacas (arritmias cardíacas diversas), podendo levar a síncope e morte repentina. O seu tratamento depende, somente, de dois tipos de fármacos, o nifurtimox e benzonidazol, os quais provocam efeitos-secundários severos, não apresentando, nenhum deles, uma eficácia total contra *Trypanossoma cruzi*, na fase crónica da doença (Barret *et al.*, 2003).

O ascaridol e quatro hidroperóxidos monoterpénicos do tipo *p*-mentano, isolados de *C. ambrosioides* L. são apontados, por Kiuchi *et al.* (2002) como agentes anti-trippanossomíase, ou seja, a actividade de extractos etanólicos da parte aérea da planta, contendo os constituintes activos referidos, testada *in vitro*, provocou a morte de formas epimastigotas (um dos estágios de desenvolvimento do protozoário) de *Trypanossoma cruzi*.

8.1.2.3. *Leishmania* spp.

A leishmaniose, de etiologia ligada ao protozoário *Leishmania*, é uma das principais doenças infecto contagiosas dos países tropicais e subtropicais, prejudicial para o ser humano e outros mamíferos. A transmissão da doença é efectuada através da picada de um mosquito (flebótomo) o que, juntamente, com as condições de vida precárias dos habitantes dos países atingidos, torna difícil o controlo da sua disseminação (Chan e Peña, 2001).

Os recursos farmacológicos disponíveis para o tratamento, desta patologia, são dispendiosos, apresentam níveis de toxicidade elevados e demoram muito tempo para

demonstrar a sua eficácia, razões pelas quais, se procura novos agentes para tratar esta patologia (Berman, 1997; Monzote *et al.*, 2007) e recorre a formas naturais e tradicionais de tratamento, para alívio dos sintomas (Chan e Peña, 2001).

C. ambrosioides L. é uma das plantas usadas para este efeito, através de preparações tradicionais, para aplicação tópica e administração oral, na forma cutânea da doença, caracterizada pelo aparecimento de lesões ulcerosas na pele de difícil cicatrização (França *et al.*, 1996; Monzote *et al.*, 2007; Patrício *et al.*, 2008).

A eficácia do uso do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. foi comprovada, por Monzote *et al.* (2007), avaliando a sua acção em ratinhos BALB/c, infectados com a espécie *Leishmania amazonensis* como modelo da forma cutânea de leishmaniose, usando diferentes vias de administração (intraperitoneal, oral e intralesional). O óleo essencial (30 mg/Kg), administrado por via intraperitoneal, preveniu o desenvolvimento das lesões cutâneas e diminuiu a carga parasitária. A infecção foi retardada com a administração oral (30 mg/Kg) do óleo essencial, sendo esta via menos eficaz do que a primeira. A aplicação do óleo essencial nas lesões não surtiu efeito terapêutico, no entanto, quando administrado pelas vias intraperitoneal e oral, revelou-se mais eficaz que a anfotericina B (1 mg/Kg), usada como fármaco de referência.

Neste estudo, o tratamento com *C. ambrosioides* L., através das vias intraperitoneal e oral, não curou totalmente os animais, mas as lesões cutâneas apresentaram tamanho reduzido e a carga parasitária foi diminuída, impedindo o desenvolvimento do estado mais severo da doença. O óleo essencial de *C. ambrosioides* L. mostrou eficácia e toxicidade pouco significativa, quando utilizada a via oral, possibilitando o seu uso a longo-prazo no tratamento da leishmaniose cutânea, para obtenção de uma protecção contínua contra a doença (Monzote *et al.*, 2007).

O óleo essencial de *C. ambrosioides* L. mostrou, igualmente, actividade *in vitro*, contra protozoários da espécie *Leishmania donovani*, provocando inibição irreversível do crescimento dos parasitas (Monzote *et al.*, 2007a).

A utilização de *C. ambrosioides* L., mas na forma de extracto hidroalcoólico obtido das folhas da planta, é outro dos modos eficazes de combater a leishmaniose.

Este tipo de preparação, administrada por via intralesional, aumentou a produção de óxido nítrico (NO) em culturas de células retiradas dos nódulos linfáticos e do peritoneu, de ratinhos infectados com *Leishmania amazonensis* e provocou diminuição da carga parasitária, nos nódulos linfáticos e no baço. Por via oral, não foram notadas alterações na produção de NO, nem na carga parasitária (Patrício *et al.*, 2008).

Realmente, o extracto hidroalcoólico obtido das folhas de *C. ambrosioides* L. provoca activação dos macrófagos, melhora a sua capacidade fagocitária e induz a produção de NO (Cruz *et al.*, 2007). A activação dos macrófagos e, mais concretamente, a fagocitose e a produção de metabolitos microbicidas (NO e H₂O₂) são processos fulcrais no combate a microorganismos pelo sistema imunitário, constituindo a primeira linha de interacção entre macrófagos e os organismos mencionados, inclusive parasitas (Cruz *et al.*, 2007). Então, a produção de NO pelos macrófagos activados é importante no controlo de infecções (Patrício *et al.*, 2008).

Assim, a eficácia de *C. ambrosioides* L., na forma de extracto hidroalcoólico, no tratamento intralesional da leishmaniose cutânea, segundo os resultados obtidos, por Patrício *et al.* (2008) parece estar relacionada com a produção aumentada de NO por parte dos macrófagos activados, pelo extracto hidroalcoólico, o que controla a infecção mas, também, com um efeito leishmanicida directo desta preparação (Patrício *et al.*, 2008). Os dados referidos corroboram as aplicações populares de *C. ambrosioides* L., no tratamento da leishmaniose cutânea.

8.2. Actividade anti-fúngica

Kishore *et al.* (1993) demonstraram que o óleo de *Chenopodium* exerce actividade fungicida contra os dermatófitos *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium trichoides*. O ascaridol é o constituinte activo apontado, por Jardim *et al.* (2008) como o responsável pela acção anti-fúngica do óleo essencial de *C. ambrosioides* L..

Num estudo realizado por Kumar *et al.* (2007) foi testada a actividade fungicida do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. contra fungos contaminantes de géneros alimentícios, neste caso, o trigo, durante o seu período de armazenamento. Foi verificado que o óleo essencial protegeu o trigo armazenado, durante um ano, contra

diferentes espécies de fungos, nomeadamente de *Aspergillus*, género que inclui espécies produtoras de micotoxinas, como por exemplo as aflatoxinas, altamente tóxicas para o ser humano, quando ingeridas em alimentos contaminados. A actividade do óleo de *Chenopodium* foi avaliada contra *Aspergillus flavus*, produtor da aflatoxina B1, uma das micotoxinas mais perigosas. Ficou demonstrada a inibição total da produção, desta aflatoxina, pelo óleo essencial numa concentração de 10 µg/ml. Porém, para inibir totalmente, o crescimento do *Aspergillus flavus* foi necessário usar uma concentração de 100 µg/ml do óleo essencial.

Este óleo essencial mostrou, ainda, ter um largo espectro de acção anti-fúngica a 100 µg/ml contra as seguintes espécies: *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Botryodiplodia theobromae*, *Fusarium oxysporum*, *Sclerotium rolfsii*, *Macrophomina phaseolina*, *Cladosporium cladosporioides*, *Helminthosporium oryzae* e *Pythium debaryanum*. Em relação a fungicidas sintéticos, o óleo de *Chenopodium* mostrou ser mais eficaz, tendo em conta que provocou inibição do crescimento dos fungos, em menor concentração (Kumar *et al.*, 2007).

Dados da literatura referem o óleo de *Chenopodium*, como sendo mais eficaz contra *Aspergillus flavus*, do que os óleos essenciais de outras espécies de plantas, como *Ocimum gratissimum* (manjerição), *Thymus vulgaris* (tomilho), *Cymbopogon citrates* (erva-Príncipe), *Zingiber officinale* (gingibre), *Monodora myristia* (noz-moscada), *Alpinia galanga* e *Cinnamomum camphora* (cânfora) (Nguefack *et al.*, 2004; Tripathi *et al.*, 1983; Mishra *et al.*, 1991; Kumar *et al.*, 2007).

As propriedades anti-fúngicas do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. podem ser úteis no tratamento de infecções, provocadas por espécies do género de leveduras *Candida* (Chekem *et al.*, 2010). A actividade anti-fúngica, testada *in vitro*, depende da concentração do óleo essencial, que varia entre 0,25 mg/ml para as espécies *Candida glabrata* e *Candida guilliermondi*, e 2 mg/ml para a espécie *Candida albicans* ATCC 2091. Entenda-se que estes valores correspondem à concentração mínima inibitória, ou seja, a menor concentração que inibe o crescimento das leveduras. *In vivo*, o óleo essencial estudado mostrou actividade anti-fúngica, independentemente da dose, em ratinhos infectados com *Candida albicans*, como modelo de candidíase vaginal.

Chekem *et al.* (2010) avaliaram o modo de acção do óleo de *Chenopodium*, enquanto anti-fúngico, analisando os efeitos do mesmo sobre o perfil lipídico das membranas celulares (mais propriamente sobre os ácidos gordos, principais constituintes destas estruturas) da espécie *C. albicans* ATCC 1663. Assim, com o aumento da concentração do óleo essencial, verificou-se uma diminuição da quantidade de ácidos gordos, sugerindo que o óleo provoca inibição de enzimas responsáveis pela produção dos mesmos. O autor e co-autores concluíram que o mecanismo de acção anti-fúngica do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. pode ser justificado, por alterações na permeabilidade e arquitectura membranar, que se reflectem numa funcionalidade modificada da membrana celular.

Outras espécies de fungos contaminantes de géneros alimentícios são sensíveis à acção anti-fúngica do óleo de *Chenopodium*, como as que se seguem: *Colletotrichum gloesporioides* (provoca antracnose do abacate), *Colletotrichum musae* (provoca antracnose da banana), *Rhizoctonia solani* (patogénico do feijão) e *Tilletia indica* (principal patogénico do trigo) (Jardim *et al.*, 2008; Dubey *et al.*, 1983; Castaneda *et al.*, 2001).

Mediante estes dados, *C. ambrosioides* L. pode ser uma alternativa eficaz no combate a fungos contaminantes de bens alimentares, face aos fungicidas sintéticos, com a vantagem de não causar efeitos prejudiciais ao meio-ambiente. Em termos de aplicações medicinais, o potencial desta espécie pode ser explorado para futuras utilizações farmacológicas, nomeadamente, no tratamento de algumas das infecções fúngicas que mais afectam o Homem, como a candidíase vaginal e as dermatomicoses. Aliás, com o aumento da resistência dos fungos aos fármacos sintéticos e, tendo em atenção, que os efeitos tóxicos destes fármacos são bastante prejudiciais, as propriedades anti-fúngicas de *C. ambrosioides* L. podem trazer muitos benefícios neste sentido.

8.3. Actividade anti-tumoral

A actividade anti-tumoral de *C. ambrosioides* L. tem sido demonstrada tanto *in vitro*, como *in vivo*. Efferth *et al.* (2002) mostraram, *in vitro*, que o ascaridol, um dos principais constituintes do óleo essencial de *C. ambrosioides* L. apresenta actividade

anti-cancerígena, de tal forma interessante, que o torna um potencial candidato ao desenvolvimento de medicamentos anti-tumorais.

Nascimento *et al.* (2006), administraram por via intraperitoneal, um extracto hidroalcoólico obtido das folhas da planta, numa concentração de 5 mg/Kg a ratinhos Swiss, com a forma sólida e ascítica do tumor de Ehrlich e verificaram um forte efeito anti-tumoral, tendo em conta a baixa dose de extracto administrada, nas duas formas tumorais. Este efeito poderá estar relacionado, pelo menos em parte, com a riqueza de *C. ambrosioides* L. em flavonóides e terpenóides, compostos com propriedades farmacológicas diversas, entre elas, acção antioxidante e, como consequência, actividade em processos anti-tumorais (Kiuchi *et al.*, 2002; Ruby *et al.*, 1995).

O mecanismo de acção envolvido na actividade anti-tumoral desta planta não é conhecido. No entanto, alguns estudos sugerem explicações para a actividade inibidora de *C. ambrosioides* L. sobre células cancerígenas (Nascimento *et al.*, 2006; Cruz *et al.*, 2007). Segundo Cruz *et al.* (2007), uma das possibilidades poderá estar relacionada com a sua capacidade em induzir uma resposta imuno-estimuladora no organismo. Quer isto dizer que se observou, em ratinhos C3H/HePas tratados por via intraperitoneal, com um extracto hidroalcoólico das folhas de *C. ambrosioides* L., a activação dos macrófagos e indução do recrutamento e/ou proliferação das células dos órgãos linfáticos secundários, como o baço e nódulos linfáticos. Foi, ainda, notado um aumento da actividade fagocitária e da produção de NO (Cruz *et al.*, 2007).

Tendo em consideração, que o aumento da actividade dos macrófagos poderá estar envolvido no controlo do tumor de Ehrlich (Kleeb *et al.*, 1997; Pinello *et al.*, 2006) e que, após activação, estas células do sistema imunitário podem inibir vários tipos de células cancerígenas e microorganismos, devido a um aumento da capacidade fagocitária e, principalmente, a um aumento da produção de NO, H₂O₂ e citoquinas, tem-se como muito provável este mecanismo de acção anti-tumoral de *C. ambrosioides* L. (Cruz *et al.*, 2007).

Torna-se necessário, contudo, o esclarecimento do mecanismo de acção responsável pelos efeitos terapêuticos de *C. ambrosioides* L. como anti-tumoral, e dos

compostos activos envolvidos nesta actividade, através de estudos químicos, farmacológicos e toxicológicos mais detalhados.

Os modos de tratamento convencional passam por esquemas terapêuticos de quimioterapia e radioterapia, que provocam efeitos secundários muito desagradáveis e prejudiciais ao organismo. O desenvolvimento de medicamentos com princípios activos naturais poderia ser muito vantajoso, na redução destes efeitos. *C. ambrosioides* L. pode ser um forte candidato a um projecto desta natureza.

8.4. Actividade anti-inflamatória e analgésica

As propriedades anti-inflamatórias e analgésicas de *C. ambrosioides* L. foram investigadas e, de acordo com Ibronke e Ajiboye (2007), a planta possui, realmente, capacidade de reduzir estados inflamatórios e dolorosos. Testes efectuados com extractos metanólicos das folhas da planta, em doses compreendidas entre 300 mg/Kg e 700 mg/Kg, administrados em ratos, por via oral, mostraram inibição do edema e acção analgésica, tanto em situações agudas como crónicas. A maior dose administrada, ou seja, 700 mg/Kg exerceu uma acção mais potente nos estados agudos, comparativamente com a indometacina (10 mg/Kg), usada como fármaco de referência (Ibronke e Ajiboye, 2007).

Outros autores, referem que o princípio activo responsável por esta acção analgésica é o ascaridol (Okuyama *et al.*, 1993). Olajide *et al.* (1997) observaram que, além da actividade anti-inflamatória, extractos metanólicos das folhas de *C. ambrosioides* L., também possuem um efeito antipirético, confirmando o seu uso tradicional no tratamento de estados gripais.

8.5. Actividade repelente/ insecticida

Diante dos problemas associados aos insecticidas de síntese, a procura de plantas com propriedades úteis no combate a insectos (insecticida e repelente) sofreu aumentos significativos. São várias as espécies vegetais, para além de *C. ambrosioides* L., que têm potencial para serem utilizadas como insecticida, como por exemplo as pertencentes às famílias Asteraceae, Annonaceae, Canellaceae e Rutaceae (Miana *et al.*, 1996).

O objectivo que se persegue, ao rastrear estas actividades, é a identificação de compostos químicos naturais, inovadores e eficazes, no controlo de pragas de insectos. Os insecticidas naturais não apresentam efeitos tão prejudiciais como os sintéticos, como sendo: contaminação do meio-ambiente, deposição de resíduos nos alimentos, efeitos prejudiciais sobre organismos benéficos e aparecimento de insectos resistentes (Vendramin, 1997).

Tavares e Vendramin (2005) avaliaram a actividade de *C. ambrosioides* L., na forma de pó e de extracto aquoso, sobre o comportamento e a sobrevivência de *Sitophilus zeamais* Mots. (gorgulho-do-milho), em grãos de trigo armazenados. Os resultados obtidos mostraram que o pó da planta inteira com os frutos e o pó dos frutos, exerceram actividade insecticida sobre adultos de *Sitophilus zeamais* Mots.. Por outro lado, os pós de frutos, ramos e folhas da planta, não apresentaram repelência para adultos de *S. zeamais* Mots.. O extracto aquoso, destas partes da planta, não afectou a sobrevivência dos insectos.

C. ambrosioides L. é, do mesmo modo, referida noutros estudos, como uma planta com actividade repelente (Su, 1991; Novo *et al.*, 1997) e insecticida (Tapondjou *et al.*, 2002) sobre pragas de insectos, de várias famílias, que atacam, por exemplo cereais e leguminosas armazenados, podendo ser explorada para aplicações como insecticida e repelente biológico.

Conclusão

A importância das plantas medicinais reflecte-se, não só pelo facto de constituírem a única forma de tratamento, de muitas populações, mas também por produzirem uma enorme variedade de constituintes químicos de estruturas complexas e únicas, com actividade farmacológica, muito interessantes para a área farmacêutica. Assim, estes constituintes activos podem ser isolados para futuras utilizações, como fármacos ou como modelos para a produção de fármacos semi-sintéticos. Outra possibilidade é o uso das plantas inteiras ou dos seus extractos.

C. ambrosioides L. é uma planta com ampla utilização tradicional, no tratamento de várias doenças. Os estudos científicos analisados, neste trabalho, permitem concluir que, efectivamente, esta espécie apresenta actividades farmacológicas, até então, assentes na experiência popular. Os constituintes químicos, presentes na planta e identificados, como os terpenos (ascaridol, *p*-cimeno, limoneno, mirceno, entre outros) podem ser usados futuramente, como fármacos ou protótipos de fármacos semi-sintéticos com acção anti-helmíntica, anti-fúngica ou anti-tumoral, sendo necessários estudos, *in vivo*, mais detalhados quanto ao mecanismo de acção e à toxicidade destes compostos.

Outros estudos podem ser efectuados, para identificar novos constituintes activos e avaliar outras actividades farmacológicas, por exemplo, actividade ao nível do sistema cardiovascular (hipotensora) e anti-bacteriana, visto que *C. ambrosioides* L. possui flavonóides e terpenos, compostos com estas actividades, respectivamente.

Referências bibliográficas

Afitema-Associação Brasileira dos usuários de Fitoterapia e dos Educadores para a Preservação do Meio Ambiente. Erva-de-Santa-Maria. [Em linha]. Disponível em <<http://afitema.vilabol.uol.com.br/plantasmed.htm>>. [Consultado em 11/10/ 2010].

Akerele, O. (1993). Summary of WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. *HerbalGram*, 28, pp. 13-19.

Almeida, J. D. de e Freitas, H. (2006). Exotic naturalized flora of continental Portugal-A reassessment. *Botanica Complutensis*, 30, pp.117-130.

Alves, H. de M. (2001). A diversidade química das plantas como fonte de Fitofármacos-Plantas como fonte de fitofármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 3.

Barreiro, E.J. (2001). Sobre a Química dos Remédios, dos Fármacos e dos Medicamentos-Dos fármacos aos medicamentos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 3.

Barret, M.P. *et al.* (2003). The trypanosomiasis. *The Lancet*, 362 (9394), pp.1469-1480.

Batatinha, M.J.M. *et al.* (2004). Efeitos in vitro dos extractos de folhas de *Musa cavendishii* Linn. E de sementes de *Carica papaya* Linn. sobre culturas de larvas de nematódeos gastrintestinais de caprinos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 7 (1), pp. 11-15.

Bauer, L. e Brasil, S.G.A. (1973). Essential oils of *Chenopodium ambrosioides* and *Schinus terebinthifolius* from Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 54, pp. 240-242.

Berman, J.D. (1997). Human Leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infection Diseases*, 24, 684 e703.

Borba, H.R. e Amorim, A. de (2004). Acção anti-helmíntica de plantas XIV. Avaliação da atividade de extratos aquosos de *Chenopodium ambrosioides* L. (Erva-de-Santa-Maria) em camundongos naturalmente infectados com *Syphacia obvelata* e *Aspicularis tetraptera*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 13 (4), pp. 133-136.

Braz-Filho, R. (1999). Brazilian phytochemical diversity: bioorganic compounds produced by secondary metabolism as a source of new scientific development, varied industrial applications and to enhance human health and the quality of life. *Pure and Applied Chemistry*, 71 (9), pp. 1663-1672

Broker, S. *et al.* (2006). Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Advances in Parasitology*, 62, pp. 221-261.

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

Calixto, J.B. (2005). Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. *Journal of Ethnopharmacology*, 100, pp. 131-135.

Camurça-Vasconcelos, A.L.F. *et al.* (2005). Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 7 (3), pp. 97-106.

Castaneda, G.R. *et al.* (2001). In vitro inhibition of mycelial growth of *Tilletia indica* by extracts of native plants from Sonora, Mexico. *Revista Mexicana de Fitopatologia*, 19, pp. 214-217.

Cavalli, J.F. *et al.* (2004). Combined Analysis of the Essential oil of *Chenopodium ambrosioides* by GC, GC-MS and ¹³C NMR Spectroscopy: Quantitative Determination of Ascaridole, a Heat Sensitive Compound. *Phytochemical Analysis*, 15, pp. 275-279.

Chan, M.J. e Peña, L.M. (2001). Plant natural products with leishmanicidal activity. *Natural Product Report*, 18, 674-688.

Chan, M.S. *et al.* (1994) The evaluation of potential global morbidity attributable to intestinal nematode infections. *Parasitology*, 109, pp. 373-387.

Chekem, M.S.G. *et al.* (2010). Antifungal Properties of *Chenopodium ambrosioides* Essential Oil Against *Candida* Species. *Pharmaceuticals*, 3, pp. 2900-2909.

Chileflora. [Em linha]. Disponível em <<http://www.chileflora.com/Florachilena/FloraSpanish/LowResPages/SL0076A.html>>. [Consultado em 16/10/ 2010].

Clove Garden. Herbs & Leaves. [Em linha]. Disponível em <http://www.clovegarden.com/ingred/ch_epazoz.html>. [Consultado em 16/10/ 2010].

Conway, G.A. e Slocumb, J.C. (1979). Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. *Journal of Ethnopharmacology*, 1, pp. 241-261.

Cruz, G.V.B. *et al.* (2007). Increase of cellular recruitment, phagocytosis ability and nitric oxide production induced by hydroalcoholic extract from *Chenopodium ambrosioides* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 111, pp. 148-154.

Cunha, A.P. da *et al.* (2005). *Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Cunha, A.P. *et al.* (2006). *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Cunha, A. P. da *et al.* (2007). *Plantas na Terapêutica – Farmacologia e Ensaios Clínicos*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

De Almeida, M.A. *et al.* (2007). Effects of aqueous extracts of *Mentha piperita* L. and *Chenopodium ambrosioides* L. leaves in infective larvae cultures of gastrointestinal nematodes of goats. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 16 (1), pp. 57-59.

De Clercq, D. *et al.* (1997). Failure of mebendazole in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57 (1), pp. 25-30.

De Feo, V. e Senatore, F. (1993). Medicinal plants and phytotherapy in the Amalfitan Coast, Salerno Province, Campania, Southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, 39, pp. 39-51.

Dembitski, V. *et al.* (2008). Ascaridole and related peroxides from the genus *Chenopodium*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 152 (2), pp. 209-215.

De Pascal, T.J. (1980). Essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. *Rivista Italiana Essenze*, 62, pp. 123-125.

Dewick, P.M. (1998). *Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach*. New York, John Wiley.

Ding, G.S. (1987). Traditional Chinese medicine and modern pharmacology. *International Pharmacy Journal*, 11, pp. 11-14.

Discover Life. [Em linha]. Disponível em <http://www.discoverlife.org/mp/20q?guide=Plants_Georgia_Clarke>. [Consultado em 16/10/ 2010].

Di Stasi, L.C. *et al.* (1989). *Plantas medicinais da Amazônia*. São Paulo, Editora UnESP, p. 194.

Dubey, N.K. *et al.* (1983). Fungitoxicity of some higher plants against *Rhizoctonia solani*. *Plant and Soil*, 72, pp. 91-94.

Efferth, T. *et al.* (2002). Activity of ascaridol from the anthelmintic herb *Chenopodium anthelminticum* L. against sensitive and multidrug-resistant tumor cells. *Anticancer Research*, 22, pp. 4221-4224.

Egualé, T. e Giday, M. (2009). *In vitro* anthelmintic activity of three medicinal plants against *Haemonchus contortus*. *International Journal of Green Pharmacy*, 3 (1), pp.29-34.

Evans, W.C. (1996). *Trease and Evan's Pharmacognosy*. 14th edition. London, WB Saunders Company,

Foglio, M.A. *et al.* (2006). Plantas Medicinas como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. *MultiCiência: Construindo a História dos Produtos Naturais*, 7.

França, F. *et al.* (1996). Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (viannia) braziliensis* in the endemic area of Bahia, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 29, pp. 229-232.

Gadano, A.B. *et al.* (2006). Argentine folk medicine: Genotoxic effects of Chenopodiaceae family. *Journal of Ethnopharmacology*, 103, pp. 246-251.

Gadano, A. *et al.* (2002). *In vitro* genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium ambrosioides* L.. *Journal of Ethnopharmacology*, 81, pp. 11-16.

Gertsch, J. (2009). How scientific is the science in ethnopharmacology? Historical perspectives and epistemological problems. *Journal of Ethnopharmacology*, 122, pp.177-183.

Gibson, T.E. (1965). *Veterinary Anthelmintic Medication. Technical Communication #33 of the Commonwealth Bureau of Helminthology*. St. Albans, Herts.

Gilbert, B. *et al.* (1997). The official use of medicinal plants in public health. *Ciência e Cultura*, 49 (5/6), pp. 339-344.

Giove, R.A.N. (1996). Traditional medicine in the treatment of enteroparasitosis. *Revista de Gastroenterologia del Perú*, 16 (3), pp. 197-202.

Gobbo-Neto, L. e Lopes, N.P. (2007). Plantas Medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, 30 (2), pp. 374-381.

Gohar, A.A. e Elmazar, M.M.A. (1997). Isolation of Hypotensive Flavonoids from *Chenopodium* Species Growing in Egypt. *Phytotherapy Research*, 11, pp. 564-567.

Gomes, E.T. (2005). Entobotânica e Etnofarmacologia. In: Cunha, A.P. da et al. *Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 54-55.

González, A.R. et al. (2009). *Plantas Mediciniais do Norte de Portugal e Galiza*. Mel editores.

Gupta, D. et al. (2002). Chemical examination of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides* L. from the southern hills of India. *Journal of Essential Oil Research* 14, pp. 93-94.

Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27, pp.1-93.

Halpern, A. (1948). Ascaridole in oil of chenopodium. *Journal of the American Pharmacists Association*, 37, pp. 161-165.

Ibironke, G.F. e Ajiboye, K.I. (2007). Studies on the Anti-inflammatory and Analgesic Properties of *Chenopodium Ambrosioides* Leaf Extract in Rats. *International Journal of Pharmacology*, 3 (11), pp. 111-115.

Jardim, C.M. et al. (2008). Composition and antifungal activity of the essential oil of the Brazilian *Chenopodium ambrosioides* L.. *Journal of Chemical Ecology*, 34, pp. 1213-1218.

Ketzis, J.K. et al. (2002). *Chenopodium ambrosioides* and its essential oil as treatments for *Haemonchus contortus* and mixed adult-nematode infections in goats. *Small Ruminant Research*, 44, pp.193-200.

Kinghorn, A.D. (2002). The role of pharmacognosy in modern medicine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 3 (2), pp. 415-419.

Kishore, N. *et al.* (1993). Fungitoxicity of essential oils against dermatophytes. *Mycoses*, 36, pp. 211-215.

Kisman, K.G. (1991). *Plantas Infestantes e Nocivas*. São Paulo, BASF Brasileira, p. 608.

Kiuchi, F. *et al.* (2002). Monoterpene Hydroperoxides with Trypanocidal Activity from *Chenopodium ambrosioides*. *Journal of Natural Products*, 65, pp. 509-512.

Kleeb, S.R. *et al.* (1997). Effect of haloperidol on the solid Ehrlich tumor in mice. *Life Sciences*, 60, pp. 69-74.

Kliks, M.M. (1985). Studies on the traditional herbal anthelmintic *Chenopodium ambrosioides* L.: ethnopharmacological evaluation and clinical field trials. *Social Science & Medicine*, 21 (8), pp. 879-886.

Koba, K. *et al.* (2009). Chemical composition and cytotoxic activity of *Chenopodium ambrosioides* L. essential oil from Togo. *Bangladesh Journal of Scientific & Industrial Research*, 44, pp. 435-440.

Kumar, R. *et al.* (2007). Evaluation of *Chenopodium ambrosioides* oil as a potential source of antifungal, antiaflatoxic and antioxidant activity. *International Journal of Food Microbiology*, 115, pp. 159-164.

Lautenschläger, H. (2008). Skin reactions-cosmetics and their effects. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dermaviduals.com/english/publications/problem-skin/skin-reactions-cosmetics-and-their-effects.html>>. [Consultado em 18/10/ 2010].

- Lee, K. (2004). Current Developments in the Discovery and Design of New Drug-Candidates of Plant Natural Product Leads. *Journal of Natural Products*, 67, pp. 173-183.
- Levy, R.L. (1914). Oil of *Chenopodium* in the treatment of hookworm infections. *Journal of the American Medical Association*, 63, pp. 1946-1949.
- Lopez De Guimarães, D. *et al.* (2001). Ascariasis: comparison of the therapeutic efficacy between paico e albendazole in children from Huaraz. *Revista de Gastroenterologia del Peru*, 21 (3), pp. 212-219.
- Lorenzi, H. e Matos, F.J.A. (2002). *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. Nova Odessa – SP, Instituto Plantarum de Estudos da Flora, p. 542.
- MacDonald, D. *et al.* (2004). Ascaridole-less infusions of *Chenopodium ambrosioides* contain a nematocide(s) that is(are) not toxic to mammalian smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology*, 92, pp. 215-221.
- Maciel, M.A.M. *et al.* (2002). Plantas medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, 25 (3), pp. 429-438.
- Mckellar, Q.A. e Jackson, F. (2004). Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends in Parasitology*, 20 (10), pp. 456-461.
- Miana, G.A. *et al.* (1996). Pesticides Nature: Present and Future Perspectives. In: Copping, L.G.. *Crop Protection Agents from Nature: Natural Products and Analogues*. Cambridge, RSC, pp. 241-253.
- Mishra, A.K. *et al.* (1991). Fungistatic properties of essential oil of *Cinnamomum camphora*. *International Journal of Pharmacognosy* 29, pp. 259-262.
- Montanari, C.A. e Bolzani, V.S. (2001). Planejamento racional de fármacos baseados em produtos naturais. *Química Nova*, 24 (1), pp. 105-111.

Monzote, L. *et al.* (2007). Activity, toxicity and analysis of resistance of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* after intraperitoneal, oral and intralesional administration in BALB/c mice infected with *Leishmania amazonensis*: A preliminary study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 61, pp. 148-153.

Monzote, L. *et al.* (2007a). *In vitro* activity of an essential oil against *Leishmania donovani*. *Phytotherapy Research*, 21 (11), pp. 1055-1058.

Nascimento, F.R.F. *et al.* (2006). Ascitic and solid Ehrlich tumor inhibition by *Chenopodium ambrosioides* L. treatment. *Life Sciences*, 78, pp. 2650-2653.

Neeru, J. *et al.* (1990). Two flavonol glycosides from *Chenopodium ambrosioides*. *Phytochemistry*, 29 (12), pp. 3988-3991.

Nguefack, J. *et al.* (2004). Evaluation of five essential oils from aromatic plants of Cameroon for controlling food spoilage and mycotoxin producing fungi. *International Journal of Food Microbiology*, 94, 329-334.

Nogueira, R.C. *et al.* (2010). Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20 (2), pp. 1-13.

Novo, R.J. *et al.* (1997). Actividad repelente de diferentes extractos vegetales sobre *Tribolium castaneum* (Herbst). *Agriscientia*, 14, pp. 31-36.

Okuyama, E. *et al.* (1993). Ascaridole as a pharmacologically active principle of "Paico", a medicinal Peruvian plant. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 41, pp. 1309-1311.

Olajide, O.A. *et al.* (1997). Pharmacological screening of the methanolic extract of *Chenopodium ambrosioides*. *Fitoterapia*, 68, pp. 529-532.

Pare, P.W. *et al.* (1993). Antifungal terpenoids from *Chenopodium ambrosioides*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 21, pp. 649-653.

Patrício, F.J. *et al.* (2008). Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 115 (2), pp. 313-319.

Pereira, W.S. *et al.* (2010). Evaluation of the subchronic toxicity of oral treatment with *Chenopodium ambrosioides* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, pp. 602-605.

Perezgrovas, R. *et al.* (1994). Chiapas sheep- wool production and animal health in a unique sheep breed. *Proc. New Zealand Society of Animal Production*, 54, pp. 177-180.

Pinello, K.C. *et al.* (2006). Effects of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) extract on macrophage activity. *Life Sciences*, 78, pp. 1287-1292.

Pinto, A.C. *et al.* (2002). Produtos naturais: Actualidade, desafios e perspectivas. *Química Nova*, 25 (1), pp.45-61.

Pollack, Y. *et al.* (1990). The effect of ascaridol on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research*, 76, pp. 570-572.

Prelude Medicinal Plants Database specialized in Central África – Metrafo Infosys. [Em linha]. Disponível em <http://www.metafro.be/prelude/view_country?cc=MU&cat=V>. [Consultado em 16/10/ 2010].

Reis, M. *et al.* (2010). *Toxocara canis*: Potential activity of natural products against second-stage larvae *in vitro* and *in vivo*. *Experimental Parasitology*, 126, pp. 191-197.

Rodrigues, R.A.F. *et al.* (2006). Otimização do processo de extração e isolamento do antimalárico artemisinina a partir de *Artemisia annua* L.. *Química Nova*, 29 (2), p. 369.

Ruby, A.J. *et al.* (1995). Antitumor and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Letters*, 94, pp. 783-789.

Simões, C.M.O. *et al.* (2003). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª edição. Porto Alegre/ Florianópolis, Editora da UFRGS / Editora UFSC.

Stevens, P.F. (2001). Angiosperm Phylogeny Website. [Em linha]. Disponível em <<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>>. [Consultado em 29/10/ 2010].

Su, H.C.F. (1991). Toxicity and repellency of *Chenopodium* oil to four species of stored product insects. *Journal of Entomological Science.*, 26, pp. 178-182.

S. Y. Tan, M.D., J.D. (2003). Medicine in Stamps. Li Shih-Chen (1518-1593): Herbalist of Renown. *Singapore Medical Journal*, 44 (7), pp. 338-339.

Tapondjou, L.A. *et al.* (2002). Efficacy of powder and essential oil from *Chenopodium ambrosioides* leaves as post-harvest grain protectants against six-stored products beetles. *Journal of Stored Products Research*, 38, pp. 395-402.

Tavares, M.A.G.C. e Vendramin, J.D. (2005). Bioatividade da Erva-de-Santa-Maria, *Chenopodium ambrosioides* L., sobre *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleoptera: Curculionidae). *Neotropical Entomology*, 34, 2, pp. 319-323.

Tecedeiro, L.A.V. (1996). *Plantas Medicinais do Ribatejo*, Garrido artes gráficas, Alpiarça, p. 317.

Torssell, K.B.G. (1997). *Natural Product Chemistry: a Mechanistic, Biosynthetic and Ecological Approach*. 2nd edition. Stockholm, Apotekarsocieteten-Swedish Pharmaceutical Society.

Tripathi, N.N. *et al.* (1983). Fungitoxic properties of *Alpinia galanga* oil. *Tropical Plant Science Research*, 1, 49-52.

Turolla, M.S. dos R. e Nascimento, E. de S. (2006). Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42 (2), pp. 290-305.

Vendramin, J.D. (1997). Plantas inseticidas. *In*: Salvador, B.A.. *Resumos*. Salvador, p.10.

Verpoorte, R. (1998). Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Discovery Today*, 3 (5), pp. 232-238.

Von Poser, G.L. e Mentz, L.A. (2003). Diversidade biológica e sistemas de classificação. In: Simões, C.M.O. *et al.* (5ª edição). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre, Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS, Ed. UFSC, p. 833.

Vysochina, G.I. (2010). Flavonoids of the *Chenopodium* L. Genus of World Flora. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 36 (7), pp. 787-792.

Wang, Y.Z. (1984). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 19, pp. 579-582.

WHO (1998). Regulatory situation of herbal medicines, A worldwide review. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva.

WHO (1996). *Report of the WHO Informal Consultation on the use of chemotherapy for the control of morbidity due to soil-transmitted nematodes in humans*. World Health Organization, Geneva.

WHO (2002). WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. [Em linha]. Disponível em <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2297e/s2297e.pdf>>. [Consultado em 12/9/ de 2010].

Winsor, M.P. (2001). Cain on Linnaeus: The Scientist-Historian as Unanalysed Entity. *Studies in History and Philosophy of Biology and Biomedical Sciences*, 32 (2), pp. 239-254.

Yunes, R. A. *et al.* (2001). Fármacos e fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Química Nova*, 24 (1), pp. 147-152.