

## Evidências científicas para a indicação popular de algumas espécies da família Rutaceae no tratamento de doenças respiratórias na região Sudeste do Brasil

Scientific evidences for popular indication of some Rutaceae species to treat respiratory diseases in Brazilian Southeastern region

**Renata Correia Campello PRUDENTE, Regina Braga de MOURA\***

*Laboratório de Estudos da Flora Medicinal Brasileira, Curso de Farmácia, Universidade Estácio de Sá, Campus Rebouças, Rua do Bispo 83, Rio Comprido, 20261-063, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: regina.moura@estacio.br*

### ABSTRACT

The use of medicinal plants as a form of treatment has been extensively used by the Brazilian population, and most of them based on empirical use. Many diseases have been treated by the popular use of medicinal plants, mainly those of the respiratory system. The purpose of this study was to verify if there is scientific evidence for the popular use of species of Rutaceae: *Citrus aurantiifolia* (Christm.) Swingle, *Citrus aurantium* L., *Citrus limonum* Risso, *Citrus medica* L., *Citrus sinensis* Osbeck and *Ruta graveolens* L. at the southeastern region, for respiratory problems. Articles about pharmacological study involving respiratory diseases have been considered, as well as those concerned to anti-inflammatory, and anti-bacterial actions of the species. The review has showed that the presence of flavonoids, terpene hydrocarbons and monoterpenes in extracts and essential oils of those plants cause an anti-inflammatory effect by inhibiting pro-inflammatory mediators iNOS and COX-2 and antibacterial activity, analyzed through diffusion in disk method. The study has shown that despite intense use by the population of southeastern Brazil of medicinal plants for respiratory diseases treatment, there are still few scientific studies confirming their pharmacological actions, thereby justifying the need for large clinical trials for treatment done with the use of the species studied.

**KEYWORDS:** *Citrus*, *Ruta*, Rutaceae, respiratory diseases, Brazil Southeast.

### RESUMO

A utilização de plantas medicinais como forma de tratamento vem sendo bastante empregada pela população brasileira, sendo a maioria através do uso empírico. Diversas patologias têm sido tratadas através da utilização popular de plantas medicinais, sendo uma das principais as doenças do trato respiratório. O objetivo do presente trabalho foi verificar se existem evidências científicas para o uso popular das espécies de Rutaceae: *Citrus aurantiifolia* (Christm.) Swingle, *Citrus aurantium* L., *Citrus limonum* Risso, *Citrus medica* L., *Citrus sinensis* Osbeck e *Ruta graveolens* L. na região Sudeste, para problemas respiratórios. Foram considerados artigos sobre estudos farmacológicos envolvendo doenças respiratórias, assim como sobre a ação anti-inflamatória e anti-bacteriana das espécies. A revisão mostrou que a presença de flavonóides, hidrocarbonetos terpênicos e monoterpênicos nos extratos e nos óleos essenciais dessas plantas causam um efeito anti-inflamatório, através da inibição de mediadores pró-inflamatórios iNOS e COX-2; e atividade anti-bacteriana, analisada por meio do método de difusão em disco. O trabalho mostrou que apesar do intenso uso da população da região Sudeste do Brasil de espécies medicinais da família Rutaceae para tratamento de doenças do trato respiratório, ainda existem poucos estudos que evidenciem cientificamente as ações farmacológicas, justificando assim a grande necessidade de estudos clínicos para tratamentos feitos com a utilização das espécies estudadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Citrus*, *Ruta*, Rutaceae, problemas respiratórios, Sudeste

## INTRODUÇÃO

Apesar das grandes descobertas de medicamentos sintéticos pelas indústrias farmacêuticas no século XX (1), o problema de saúde de grande parte da população mundial ainda encontrava-se sem solução, por falta de acesso a esses novos tratamentos. Tal restrição devia-se, por exemplo, à falta de recursos médicos e ao isolamento dos locais de saúde (2).

Assim, a população vem procurando novas formas de tratamento, através de terapias alternativas, como a utilização de plantas medicinais (3,4).

O Brasil é um dos países que possui a maior biodiversidade da flora do planeta, com cerca de 56.000 espécies de plantas, sendo quase 19% da flora mundial (5). Entretanto, os estudos têm se concentrado em questões de proteção à flora (6,7), carecendo de investigação científica na área de plantas medicinais (8).

Diversas patologias têm sido tratadas através da utilização popular de plantas medicinais, sendo uma das principais as doenças do trato respiratório (9-11).

A Organização Mundial de Saúde – OMS (12) considera doenças do trato respiratório aquelas que atingem as vias aéreas, incluindo as nasais, brônquios e pulmões. Tais infecções podem variar de agudas a crônicas.

As patologias do trato respiratório podem ainda ser classificadas como infecciosas ou não infecciosas, podendo citar como exemplos: resfriado comum e pneumonia, como doenças infecciosas; e rinite alérgica e asma, doenças não infecciosas (13).

Plantas medicinais utilizadas pela população da região Sudeste, para tratamento de doenças do trato respiratório, foram reunidas por Souza (2009) que apontou em seu trabalho a utilização de 112 espécies, sem mencionar comprovação científica das ações farmacológicas das mesmas (14).

A confirmação científica torna-se necessária para o uso seguro e eficaz de plantas medicinais. Estudos farmacológicos e toxicológicos devem ser feitos para que problemas como efeitos adversos indesejáveis, interações medicamentosas e a ineficácia da ação farmacológica para o fim a que foi proposta sejam evitados (15).

O objetivo do presente trabalho é verificar se existem evidências científicas que sustentem o uso das espécies *Citrus aurantiifolia* (Christm.) Swingle, *Citrus limonum* Risso, *Citrus medica* L., *Citrus sinensis* Osbeck e *Ruta graveolens* L., da família Rutaceae, para o tratamento de doenças respiratórias, utilizadas pela população da região Sudeste do Brasil para este fim, conforme apontado pelo estudo de Souza (2009) (14).

## METODOLOGIA

Este trabalho faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Flora Medicinal do Sudeste Brasileiro”, que vem reunindo, a partir da literatura, plantas medicinais conhecidas e usadas na medicina popular da região.

O trabalho foi realizado através de buscas bibliográficas em revistas e periódicos científicos nacionais e internacionais, alcançados através das bases de busca bibliográfica compreendidas no Portal de Periódicos Capes e Bireme. O Google Acadêmico também foi consultado nas buscas a periódicos não indexados, mas não menos importantes, e dissertações e teses relativas ao assunto. Para as buscas, foram utilizados como palavras-chave os nomes das espécies citadas no trabalho de Souza (14): *Citrus aurantiifolia*, *Citrus limonum*, *Citrus medica*, *Citrus sinensis* e *Ruta graveolens*. Embora o nome correto da espécie seja *Citrus aurantiifolia*, os artigos relativos a estudos com esta espécie a denominam de *Citrus aurantifolia*. Desta forma, também fez parte da busca este nome.

Apesar de *Citrus aurantium* estar entre as espécies listadas por Souza (2009) (14), ela não será considerada no presente estudo, pois as evidências científicas desta espécie foram revisadas em separado por Areas & Moura (2012) abrangendo todas as indicações terapêuticas daquela espécie (16).

Foram considerados também artigos relacionados à ação antiinflamatória e antibacteriana das espécies em estudo, pois processos inflamatórios e bactérias gram-positivas como por exemplo: *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*; e bactérias gram-negativas como por exemplo: *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, podem causar doenças no trato respiratório (17). Os nomes das espécies, bem como a sua autoria estão de acordo com o *International Plant Name Index* (IPNI) (18).

## FAMÍLIA RUTACEAE

A família Rutaceae é constituída principalmente por árvores e arbustos. Suas espécies são ricas em óleos essenciais aromáticos (19). Ocorre principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. No mundo, a família está representada por 150 gêneros e 2000 espécies. No Brasil, vivem 32 gêneros e aproximadamente 150 espécies. Entre os gêneros que estão representados no Brasil, destaca-se o *Citrus*, táxon introduzido, onde são encontradas a laranja, a tangerina e o limão (20).

Na região Sudeste do Brasil são utilizadas seis espécies medicinais da família Rutaceae para tratamento de doenças respiratórias, sendo cinco do gênero *Citrus* e uma do gênero *Ruta* (14).

O gênero *Citrus* possui na composição química de suas espécies substâncias, como por exemplo: beta-carotenos, limonóides, ácido ascórbico, ácido fólico e fibras alimentares (21), hesperidina, rutinosídeos, dihidrochalconas, flavonas e flavanonas (22), terpenóides (23), ácido piperólico e ácido piperólico betaina (24). No gênero *Ruta*, entre outras substâncias, são encontrados alcalóides (25,26), cânfora (27) e furanocumarina (28).

### ***Citrus sinensis* L. Osbeck**

*Citrus sinensis* é uma espécie de Rutaceae que tem origem na Ásia. Seu cultivo foi introduzido no Brasil pelos portugueses (29). Esta planta também pode ser chamada de laranjeira (29,30), laranjeira pêra (31), laranjeira doce (32) e laranja-da-terra (33).

É um subarbusto de porte médio com ramificações ligeiramente eretas. Produz frutos de forma arredondada, com cor alaranjada e suco doce ou pouco ácido (32).

Estão presentes em *Citrus sinensis*: flavonoides (34), ácido ferúlico (35), ácido cinâmico, rutina, narirutina, hesperidina e várias flavonas polimetoxiladas (36), além de D-limoneno (37).

Foram descritas vinte e sete substâncias do óleo essencial da casca do fruto de *C. sinensis*. Entre as principais encontradas foram os hidrocarbonetos monoterpênicos e sesquiterpênicos: limoneno, mircenos, alfa-farneseno, gama-terpineno, alfa-pineno e sabineno (38).

Estudos sobre o uso de plantas medicinais têm apontado a indicação desta espécie no tratamento da gripe, principalmente. Levantamento realizado no litoral sul do Rio de Janeiro apontou a utilização das folhas de *C. sinensis* no tratamento da gripe, dor de garganta e resfriado (39). Em Arraial do Cabo (RJ), as suas folhas também são usadas contra gripe e febre (33). Estudo etnobotânico realizado em Ubatuba (SP), indicou a utilização das folhas de *C. sinensis* apenas no tratamento da gripe (40).

A atividade antimicrobiana do óleo essencial de *C. sinensis* foi investigada através do método de difusão em disco. Os resultados indicaram ação potente contra *Staphylococcus aureus* resistente a antimicrobianos (41), *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* (38,42), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (42), *Penicillium chrysogenum* e *Saccharomyces cerevisiae* (38).

A casca do fruto de *C. sinensis* foi usada para produção de nanopartículas de prata e testadas contra *Staphylococcus aureus*, mostrando efetividade como agente antimicrobiano (43). Entretanto, testes com diferentes extratos das folhas secas de *C. sinensis* não

mostraram efetividade contra bactérias patogênicas do trato respiratório inferior (44).

### ***Citrus aurantiifolia* (Christm.) Swingle**

Originária da Índia e sul da Ásia (45), a espécie *Citrus aurantiifolia* também é chamada de limão taiti (46) e lima-da-pérsia. Consiste em uma árvore de até 4 metros de altura, com folhas elípticas, verdes lustrosas e aromáticas. Seus ramos possuem espinhos e coloração esverdeada ou cinza. Os frutos têm o formato globoso, com cor amarelada e casca fina (45).

*Citrus aurantiifolia* possui em sua composição química substâncias terpênicas como o limoneno,  $\alpha$ -terpineol, linalol, acetato de linalila, neral, geranial, acetato de nerila e acetato de geranila (47), além de ácido ascórbico (45). No extrato hexânico foi possível identificar 44 componentes voláteis, entre eles 5,7-dimetoxicumarina (48).

No distrito de Martim Francisco, Município de Mogi-Mirim (SP) o limão-taiti é utilizado como forma de tratamento para gripe, tosse, resfriado e bronquite (9).

Populações de outras regiões brasileiras também usam *C. aurantiifolia* para o tratamento de doenças respiratórias. Comunidades indígenas no estado do Maranhão, utilizam as folhas desta espécie para o tratamento da gripe (49).

Foi testada a ação imunomoduladora do extrato feito a partir do suco concentrado de *C. aurantiifolia* em cultura de células mitogênicas mononucleares de coelhos, ativadas por fitohemaglutinina e proteína estafilocócica A. Os ensaios revelaram uma significativa produção de anticorpos policlonais específicos após o tratamento com o extrato (50).

Um estudo preliminar revelou forte ação do extrato metanólico de *C. aurantiifolia* contra *S. aureus* e *E. coli*, utilizando método de difusão em disco (51). Foi estudada a ação antimicrobiana de *C. aurantiifolia* a partir do sumo e do óleo essencial das cascas do fruto, obtido por destilação a vapor. A ação antimicrobiana foi analisada através do método de difusão em ágar, onde foi constatada ação eficaz antimicrobiana contra diversos patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella flexnerii*, *Streptococcus faecalis*, *Citrobacter spp*, *Serratia spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Escherichia coli*; *Aspergillus niger* e *Candida albicans* (52).

O extrato hexânico de *C. aurantiifolia* mostrou atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* (48). Por outro lado, testes com diferentes extratos das

folhas secas de *C. aurantiifolia* contra bactérias patogênicas do trato respiratório inferior mostraram resultado insatisfatório (44).

#### ***Citrus medica* L.**

Nos trabalhos revisados por Souza (2009) (14) aparecem 2 nomes relacionados à espécie *C. medica*: *C. medica* L. e *C. medica* var *limonum* (Russo) Brandis. No presente estudo optou-se por ignorar a variedade e considerar apenas a nomenclatura da espécie, já que o *International Plant Name Index* (18), base usada como referência para confirmação dos nomes científicos de plantas, não registra o nome da variedade como válido. Acredita-se que a espécie *C. medica* L. tem sua origem na Índia (53).

*Citrus medica* L é um arbusto de até 2 metros de altura, com a presença de espinhos no caule, folhas alternas, simples de coloração verde-escura na face ventral e verde-clara na face dorsal; pecíolo estreito-alado, glabro; limbo oval-elíptico, margem inteira, com glândulas que liberam odor cítrico; inflorescência axilar, flores roxas e fruto globoso ou ovóide amarelo e casca espessa, podendo ser enrugada ou lisa (45,54). *C. medica* é popularmente chamada de limão-galego (54).

*Citrus medica* possui três diferentes quimiotipos em seu óleo essencial: limoneno, limoneno/ $\gamma$ -terpeno e limoneno/ $\gamma$ -terpeno/neral/geranial (55). As flores e folhas são as partes da planta que apresentam maior teor de fenóis totais e flavonóides (56).

*Citrus medica* tem ampla utilização em problemas respiratório em todo o mundo (57). Foi apontado em estudo feito em Mangaratiba (Rio de Janeiro), o uso do fruto de *C. medica* para o tratamento da tosse (54). Levantamento feito em Jataí, município de Luiz Antonio (SP) apontou o uso do fruto de *C. medica* na forma de xarope, para o tratamento de infecções de garganta e gripe (58). O suco do fruto é muito utilizado no tratamento da tosse e da gripe (4).

Foi demonstrada a ação antialérgica de *C. medica*, sendo indicado o seu uso através de preparações simples. Este efeito está associado aos mediadores alérgicos solúveis de basófilos e mastócitos (59).

A ação antialérgica em rinite alérgica sazonal foi confirmada em estudo *in vitro*. Os autores indicam a necessidade de realização de estudos *in vivo* sobre esta ação (60). Investigação sobre diferentes microorganismos mostrou ineficiência da ação desta espécie (61), enquanto seu óleo essencial é apontado como agente antibiótico (57).

#### ***Citrus limonum* Risso**

Conhecida popularmente como limoeiro (62), esta espécie, quando entra em contato com a pele, pode causar fitofotodermatite (15).

Estudo feito em comunidades indígenas no estado do Maranhão apontou que o fruto da espécie *C. limonum* é muito utilizado como forma de tratamento para gripe (49). Também há indicação de seu uso no tratamento da tosse produtiva (63) e de suas folhas e fruto como forma de tratamento de amigdalite, pneumonia, gripe e sinusite (64).

Esta espécie tem sido pouco estudada sob o aspecto farmacológico para problemas respiratórios. Foram realizados estudos da ação do suco de *C. limonum* em 19 diferentes bactérias, incluindo *S. aureus*, e os resultados demonstraram potente ação contra todos os microorganismos testados (65).

#### ***Ruta graveolens* L.**

*Ruta graveolens* L. é originária do Sul da Europa, e comumente chamada de arruda, arruda-fedorenta, arruda-doméstica, ruta-de-cheiro-forte e arruda-dos-jardins (66).

Consiste em um subarbusto de até 1 metro de altura. A *R. graveolens* é muito cultivada em jardins, devido à presença de folhas aromáticas e de cor verde-azulada; as inflorescências são amarelas terminais (46).

Estão presentes em *Ruta graveolens* componentes químicos como flavonóides, alcalóides, cumarinas e óleos essenciais (66). Esta espécie possui psoraleno, um tipo de furanocumarina linear, que é fotossensibilizante, que pode causar fotodermatite (67). Seu óleo essencial tem como componentes majoritários: 2-undecanona, 2-nonanona e pregeijereno (68).

Somente um estudo feito na região Sudeste apontou o uso de *R. graveolens* em problemas respiratórios (69). Também são poucos os estudos farmacológicos que investigaram esta espécie para esses problemas. A atividade anti-inflamatória do extrato metanólico da planta *in vitro* foi investigada. Foi induzida uma resposta inflamatória com LPS (lipopolissacarídeos) em macrófagos murinos, ocorrendo a produção de mediadores pró-inflamatórios como óxido nítrico e prostaglandinas a partir das enzimas óxido nítrico sintase (iNOS) e ciclooxigenase-2 (COX-2), respectivamente. Após o tratamento das células com o extrato metanólico da planta, concluiu-se que houve uma inibição na transcrição de iNOS e COX-2, com a concomitante redução da produção dos mediadores pró-inflamatórios e da resposta inflamatória (70).

A atividade antibacteriana do extrato metanólico de *R. graveolens* foi testada através do

método de ensaio de difusão em disco modificado. Os resultados indicaram a eficácia da ação antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes* e *Bacillus subtilis* (71).

A atividade antimicrobiana de diferentes extratos das folhas de *R. graveolens* foi testada contra *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris* e dois fungos: *Penicillium chrysogenum* e *Fusarium oxysporum*, revelando efetiva atividade de todos os extratos contra as bactérias, mas baixa atividade contra os fungos (72).

Estudo *in vitro* com o óleo essencial de *R. graveolens* comprovou ação contra bactérias gram positivas (*S. aureus* e *E. faecalis*) e gram negativas (*E. coli* e *K. pneumoniae*) (68).

## DISCUSSÃO

Percebe-se carência de estudos sobre a ação das espécies aqui analisadas em problemas respiratórios. As pesquisas já realizadas foram concentradas em problemas alérgicos (59,60). A provável ação imunomoduladora da hesperidina pode ser a responsável pelo efeito antialérgico, conforme já apontado para a asma. Observou-se que seu efeito inibe a infiltração de células inflamatórias e a hipersecreção de muco (73).

Tanto para as espécies de *Citrus* como de *Ruta* aqui apontadas, as investigações já realizadas são principalmente voltadas para ação sobre microrganismos ou para ação antiinflamatória, predominando ensaios *in vitro*.

Muitas são as causas de patologias do trato respiratório, podendo-se citar principalmente a ação de bactérias. *Staphylococcus aureus* coloniza as fossas nasais (74) e a garganta, podendo causar infecções na garganta e pneumonia (75). Mudanças na expressão gênica causam a inibição da síntese da parede celular da bactéria, provocadas por mudanças morfológicas induzidas pelo óleo essencial de *C. sinensis* (41).

Outras bactérias já investigadas quanto à ação de extratos e óleos essenciais das espécies de *Citrus* e *Ruta* são responsáveis por causarem problemas respiratórios. *Streptococcus pneumoniae* tem sua colonização inicial na região da nasofaringe (76) ou orofaringe. Essa bactéria pode chegar aos pulmões através da invasão dos brônquios (74), sendo responsável por algumas patologias como: pneumonia e sinusite (76). *Klebsiella pneumoniae* pode ser responsável por pneumonias (74). *Pseudomonas aeruginosa* é responsável por diversas patologias do trato respiratório como: otite externa, sinusite,

pneumonia, infecção pulmonar crônica na fibrose cística (77) ou na doença granulomatosa, traqueobronquite, broncopneumonia necrotizante (74).

A ocorrência do uso indiscriminado de antibióticos tem causado grandes problemas ao sistema de saúde, pois devido a esse uso irracional tem acarretado uma grande resistência microbiana resultando no aumento das mortes e morbidades causadas por infecções microbianas (78). Em vista disso, sugere-se o uso dos recursos terapêuticos à base de plantas medicinais como forma de tratamento alternativo ao uso de antibióticos (79).

Mesmo não tendo estudos diretamente relacionados aos problemas respiratórios em si, as pesquisas envolvendo esses microrganismos trazem subsídios para direcionar as investigações sobre as doenças a eles relacionadas.

Existe uma carência de estudos científicos sistematizados de espécies medicinais, especialmente das brasileiras. Levantamento de dados sobre 138 drogas vegetais usadas para diferentes finalidades, disponíveis no mercado brasileiro aponta que cerca de 20% delas têm dosagem estabelecida e que 45% possuem extrato padronizado (8).

Plantas medicinais da flora brasileira são consumidas sem passar por pesquisas de confirmação farmacológica, necessárias para o seu uso racional. Isso pode acarretar problemas de saúde pública devido à ocorrência de efeitos adversos causados por adulterações, efeito sinérgico e toxidez que as plantas medicinais podem causar (15).

Recentemente, uma revisão mostrou que não há registros para efeitos adversos para a utilização de *C. sinensis* e chama à atenção para a realização de ensaios clínicos que explorem as ações terapêuticas dessa espécie em diferentes doenças (80).

A fitoterapia brasileira não tem sido fundamentada em estudos científicos, e sim em conhecimentos tradicionais que são passados de geração em geração (81). A união entre as indústrias e as academias é necessária, para que se obtenham recursos indispensáveis para o crescimento de pesquisas científicas para implementação do uso racional de plantas medicinais. Testes de qualidade, segurança e eficácia também são indispensáveis, sendo não só exigidos pelos órgãos de vigilância sanitária como também pelo mercado farmacêutico (82).

Durante o ano de 2010 o governo estabeleceu novas regras para a produção, comercialização e uso de produtos à base de plantas medicinais, com vistas a garantir o uso seguro e eficaz de espécies medicinais. Com a RDC 10/2010 as drogas vegetais usadas para o

preparo dos “chás” necessitam ser notificadas para comercialização. Com isso, ficaram explícitas as formas de uso, as indicações e contra-indicações de diversas espécies medicinais, assim como o seu controle de qualidade (83). A RDC 14/2010 estabeleceu as novas normas para registro de fitoterápicos, enquanto a RDC 17/2010 normatizou as boas práticas de fabricação de medicamentos, inclusive dos fitoterápicos (84,85).

## CONCLUSÃO

Ainda existem poucos estudos que confirmem cientificamente as ações farmacológicas das espécies de Rutaceae que são usadas para problemas respiratórios na Região Sudeste do Brasil. Os estudos analisados apontam principalmente a ação de componentes do óleo essencial e da hesperidina como responsáveis pelos efeitos já investigados

Das cinco espécies da família Rutaceae abordadas neste estudo, *C. medica* e *C. limonum* têm poucas evidências científicas que sustentem seu uso em problemas respiratórios.

Embora a maioria dos estudos realizados com as espécies de Rutaceae aqui revisados sejam *in vitro*, seus resultados indicam coerência com as indicações terapêuticas para problemas respiratórios, apontadas pelo uso popular.

A carência de estudos aqui apontada deve-se ao reduzido investimento em pesquisas e projetos acadêmicos e industriais envolvidos na descoberta e desenvolvimento de novos tratamentos, principalmente na área da fitoterapia.

As investigações científicas em plantas medicinais são importantes para se definir padrões de produção e utilização de seus produtos como: forma de coleta, extração de princípios ativos, armazenagem, ação farmacológica e farmacocinética das substâncias ativas; reações adversas; interações medicamentosas e alimentares e outras características essenciais para garantir a segurança e a eficácia de seu uso.

## AGRADECIMENTOS

Universidade Estácio de Sá.

## REFERÊNCIAS

1. Veiga Júnior VF. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Rev Bras Farmacogn.* 2008; 18(2): 308-13.
2. Mendonça Filho RFW, Menezes FS. Estudo da utilização de plantas medicinais pela população da

- Ilha Grande – RJ. *Rev Bras Farmacogn.* 2003; 13(Supl):55-8.
3. Mengue SS, Mentz LA, Schenkel EP. Uso de plantas medicinais na gravidez. *Rev Bras Farmacogn.* 2001; 11(1): 21-35.
4. Agra MF, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn.* 2007; 17(1):114-40.
5. Giulietti AM, Harley RM, Queiroz LP, Wanderley MG, Van Den Berg C. Biodiversidade e conservação das plantas no Brasil. *Megadiversidade.* 2005; 1(1):52-61.
6. Ritter MR, Sobierajski GR, Schenkel EP, Mentz LA. Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn.* 2002; 12(2):51-62.
7. Vendruscolo GS, Rates SMK, Mentz LA. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Farmacogn.* 2005; 15(4):361-72.
8. Boorhem RL, Lage EB. Drogas e extratos vegetais utilizados em fitoterapia. *Rev Fitos.* 2009; 4(1): 37-55.
9. Pilla, M.A.C.; Amorozo, M.C.M.; Furlan, A. Obtenção e uso das plantas medicinais no distrito de Martim Francisco, Município de Mogi-Mirim, SP, Brasil. *Acta Bot. Bras.*, v.20, n. 4, p. 789-802, 2006.
10. Souza, C.D.; Felfili, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. *Acta Bot. Bras.*, v.20, n. 1, p. 135-142, 2006.
11. Leitão F, Fonseca-Kruel VS., Silva IM Reinert F. Urban ethnobotany in Petrópolis and Nova Friburgo (Rio de Janeiro, Brazil). *Rev Bras Farmacogn.* 2009; 19(1B): 333-42.
12. WHO. World Healthy Organization - Healthy topics, 2010. [20 ago 2010] Available from: [http://www.who.int/topics/respiratory\\_tract\\_disease/s/en/](http://www.who.int/topics/respiratory_tract_disease/s/en/).
13. Benicio MHD, Carddoso MRA, Gouveia NC, Monteiro CA. Tendência secular da doença respiratória na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(Supl 06):1-101.
14. Souza LDT. Plantas medicinais utilizadas para as doenças do trato respiratório no sudeste do Brasil: uma revisão da literatura. [Monografia de graduação]. Rio de Janeiro, Brasil: Universidade Estácio de Sá. 2009.

- 15 Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? Quím Nova. 2005; 28(3):519-28.
- 16 Areas TF, Moura RB. Laranja da terra: evidências científicas para diferentes aplicações terapêuticas. Rev Fitos. 2012; 7(2):110-8.
- 17 Luce JM, Pierson D J, Tyler M L. Tratamento Respiratório Intensivo. In: \_\_\_\_\_. Manual médico de bolso 15. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 1995. p. 421-2.
- 18 International Plant Name Index. 2005. [07 nov 2010] Available from: [http://www.ipni.org/ipni/advPlantNameSearch.do?find\\_genus=Citrus&find\\_species=medica&find\\_infraspecies=limonum](http://www.ipni.org/ipni/advPlantNameSearch.do?find_genus=Citrus&find_species=medica&find_infraspecies=limonum).
- 19 Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF, Donoghue MJ Plant systematics: a phylogenetic approach. 3 ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers. 2007.
- 20 Souza VC, Lorenzi H. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APGII. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda. 2005.
- 21 Silalahi J. Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. Asia Pac J Clin Nutr. 2002; 11(1):79-84.
- 22 Roowi S, Crozier A. Flavonoids in Tropical Citrus Species. J. Agric. Food Chem. 2011; 59:12217–25.
- 23 Cheong MW, Liu SQ, Zhou W, Curran P, Yu B. Chemical composition and sensory profile of pomelo (*Citrus grandis* (L.) Osbeck) juice. Food Chemistry . 2012; 135: 2505–13.
- 24 Servillo L, Giovane A, Balestrieri ML, Ferrari G, Cautela D Castaldo D. Occurrence of Pipecolic Acid and Pipecolic Acid Betaine (Homostachydrine) in *Citrus* Genus Plants. J. Agric. Food Chem. 2012; 60:315–21.
- 25 Boulanger D, Bailey BK, Steck W. Formation of edulinine and furoquinoline alkaloids from quinoline derivatives by cell suspension cultures of *Ruta graveolens*. Phytochemistry. 1973; 12(10):2399-405.
- 26 Kusovkina I, Al'terman I, Schneider B. Specific accumulation and revised structures of acridone alkaloid glucosides in the tips of transformed roots of *Ruta graveolens*. Phytochemistry. 2010; 65(8):1095-100.
- 27 Mejri J, Abderrabba M, Mejri M. Chemical composition of the essencial oil of *Ruta chalepensis* L.: influence of drying, hydro-distillation duration and plant parts. Industrial Crops and Products, 2010; 32(3):671-3.
- 28 Austin DJ, Brown SA. Furanocoumarin biosynthesis in *Ruta graveolens* cell cultures. Phytochemistry. 1973; 12(7):1657-67.
- 29 Gomes P. Fruticultura Brasileira. São Paulo-SP: Livraria Nobel. 1972.
- 30 Silva LM, Hasse I, Moccelin R, Zboralski AR. Arborização de vias públicas e a utilização de espécies exóticas: O caso do bairro centro de Pato Branco/PR. Scientia Agraria. 2007; 8(1):47-53.
- 31 Salibe AA, Teeófilo Sobrinho J, Muller, GW. Sinopse de conhecimentos e pesquisas sobre a laranja 'pêra'. Laranja. 2002; 23(1): 231-45.
- 32 Mendes P, Caldas D, Brido M, Gaspar N. Plantas com uso medicinal na região de Santarém. In: Justino J. Jornadas do ambiente e qualidade. Santarém: Instituto Politécnico de Santarém. 1999. p. 158-65.
- 33 Fonseca-Kruel VS, Peixoto AL. Etnobotânica na Reserva Extrativista Marinha de Arraial do Cabo, RJ, Brasil. Acta Bot Brasilica. 2004; 18(1):177-90.
- 34 Marques ASF. Estudo fitoquímico de três espécies de Rutaceae e avaliação biológica de produtos naturais em modelos celulares e bioquímicos de tripanosomatídeos. [Tese de Doutorado]. São Carlos, Brasil: Universidade Federal de São Carlos. 2006.
- 35 Johann S. Atividade antimicrobiana de flavonóides polimetoxilados isolados de frutos cítricos. [Dissertação de Mestrado]. Santa Catarina, Brasil: Universidade Federal de Santa Catarina. 2003.
- 36 Swatsitang P, Tucker G, Robards K, Jardine D. Isolation and identification of phenolic compounds in *Citrus sinensis*. Anal Chim Acta. 2000; 417: 231–40.  
Murthy KNC, Jayaprakasha GK, Patil BS. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. Life Sciences. 2012; 91: 429–39.
- 38 Tao N, Liu Y, Zhang M. Chemical composition and antimicrobial activities of essential oil from the peel of bingtang sweet orange (*Citrus sinensis* Osbeck). Int J Food Science & Technol. 2009; 44(7):1281-85.
- 39 Borges R, Peixoto AL. Conhecimento e uso de plantas em uma comunidade caiçara do litoral sul do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Acta Bot Brasilica. 2009; 23(3):769-79.
- 40 Hanazaki N, Leitão-Filho HF, Begossi A. Uso de recursos na mata atlântica: o caso da Ponta do Almada (Ubatuba, Brasil). Interciencia. 1996; 21(6): 268-76.

- 41 Muthaiyan A, Martin EM, Natesan S, Crandall PG, Wilkinson BJ, Ricke SC. Antimicrobial effect and mode of action of terpenless cold-pressed Valencia orange essential oil on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiology*. 2012; 112:1020–33.
- 42 Prabuseenivasan S.; Jayakumar M.; Ignacimuthu S. *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Compl Altern Med*. 2006; 6: 01-08.
- 43 Kaviyaa S, Santhanalakshmia J, Viswanathan B, Muthumaryc J, Srinivasan k. Biosynthesis of silver nanoparticles using citrus sinensis peel extract and its antibacterial activity. *Spectrochimica Acta Part A*. 2011; 79: 594–8.
- 44 Bocanegra-García V, Camacho-Corona MR, Ramírez-Cabrera M, Rivera G, Garza-González E. The bioactivity of plant extracts against representative bacterial pathogens of the lower respiratory tract. *BMC Research Notes*. 2009; 2:95-99.
- 45 Cravo AB. Frutas e Ervas que curam: Usos, receitas e dosagem. Curitiba-PR: Editora Hemus. 2003.
- 46 Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda. 2002.
- 47 Silva RS, Ribeiro CMR, Borges MN, Blois GSO. Óleo essencial de limão no ensino da cromatografia em camada delgada. *Quím Nova*. 2009; 32(8): 2234-7.
- 48 Chemical Composition of Hexane Extract of *Citrus aurantifolia* and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Activity of Some of Its Constituents. Sandoval-Montemayor NE, García A, Elizondo-Treviño E, Garza-González E, Alvarez L, Camacho-Corona MR. *Molecules*. 2012; 17:11173-84.
- 49 Coutinho DF, Travassos LMA, Amaral FMM. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas em comunidades indígenas no estado do Maranhão – Brasil. *Visão Acadêmica*. 2002; 3(1):7-12.
- 50 Gharagozloo M, Ghaderi A. Immunomodulatory effect of concentrated lime juice extract on activated human mononuclear cells. *J Ethnopharmacol*, 2001; 77:85-90.
- 51 Meléndez PA, Capriles VA. Antibacterial properties of tropical plants from Puerto Rico. *Phytomedicine*. 2006; 13(4):272-6.
- 52 Aibinu I, Adenipekun T, Adelowotan T, Ogunsanya T, Odugbemi T. Evaluation of the antimicrobial properties of different parts of *Citrus aurantiifolia* (lime fruit) as used locally. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2007; 4(2):185–95.
- 53 Spiegel-Roy P, Goldschmidt EE. Biology of horticultural crops: Biology of *Citrus*. Cambridge:Cambridge University Press. 1996.
- 54 Medeiros MFT, Senna-Valle L, Andreatta RHP. Flora medicinal dos sitiantes da reserva particular do patrimônio natural Rio das Pedras, Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil: taxonomia e aspectos etnobotânicos. *Publ. Avul. Museu Nacional*. 2005; 106:3-24.
- 55 Fuselli SR, Rosa SBG, Eguaras MJ, Fritz R. Chemical composition and antimicrobial activity of *Citrus* essences on honeybee bacterial pathogen *Paenibacillus larvae*, the causal agent of American foulbrood. *World J Microbiol Biotechnol*, 2008; 24: 2067–72.
56. Menichini F, Loizzo MR, Bonesi M, Conforti F, De Luca D, Statti, GA, De Cindio B, Menichini F, Tundis R. Phytochemical profile, antioxidant, anti-inflammatory and hypoglycemic potential of hydroalcoholic extracts from *Citrus medica* L cv. Diamante flowers, leaves and fruits at two maturity stages. *Food Chem toxicol*. 2011; 49(7):1549-55.
- 57 Meena AK, Kandale A, Rao MM, Panda P, Reddy G. A review on citron-pharmacognosy, phytochemistry and medicinal uses. *Int Res J Pharmacy*. 2011; 2(1):14.
- 58 Castellucci S, Lima MIS, Nordi N, Marques JGW. Plantas medicinais relatadas pela comunidade residente na estação ecológica de Jataí, Município de Luís Antônio/SP: Uma abordagem etnobotânica. *Rev Bras Plantas Medicinais*. 2000; 3(1):51-60.
- 59 Huber R, Stintzing FC, Briemle D, Beckmann C, Meyer U, Gründemann C. *In vitro* antiallergic effects of aqueous fermented preparations from *Citrus* and *Cydonia* fruits. *Planta Med*. 2012; 78(4):334-40.
- 60 Baars E W, Jong M C, Boers I, Nierop AFM, Savelkoul HFJ. A comparative *in vitro* study of the effects of separate and combined products of citrus e fructibus and cydonia e fructibus on immunological parameters of seasonal allergic rhinitis. *Mediators of Inflammation*. 2012; 2012:1-10.
- 61 Lacmata ST, Kuete V, Dzoyem JP, Tankeo SB, Teke GN, Kuate JR, Pages JM. Antibacterial Activities of Selected Cameroonian Plants and Their Synergistic Effects with Antibiotics against Bacteria Expressing MDR Phenotypes. *Evidence-Based Compl Altern Medicine*. 2012; 2012:1-11
- 62 Aubert E, Oliveira-Filho AT. Análise Multivariada da estrutura fitossociológica do sub-bosque de plantios experimentais de *Eucalyptus spp.* e *Pinus*



- spp.* em Lavra (MG). Rev. Árvore. 1994; 18(3):194-214.
- 63 França ISX, Souza JÁ, Baptista RS, Britto VRS. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. Rev Bras Enfermagem. 2008; 61(2):201-8.
- 64 Souza AEF, Ribeiro VV. Perfil dos raizeiros e estudos de suas indicações acerca das plantas medicinais utilizadas no tratamento das doenças do trato respiratório. Rev Biol Farm. 2008; 03(1):102-9.
- 65 Saeed S, Tariq P. Effects of some seasonal vegetables and fruits on the growth bacteria. Pakistan J Biological Sciences. 2006; 9(8):1547-51.
- 66 Martins ER, Castro DM, Castellani DC, Dias JE. Plantas Mediciniais. Viçosa-MG:Editora UFV. 1998.
- 67 Saad GA, Léda PHO, Sá IM, Seixlack ACC. Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica. Rio de Janeiro:Elsevier. 2009.
- 68 Rojas J, Mender T, Rojas L, Gullien E, Buitrago A, Lucena M, Cardenas N. Estudio comparativo de la composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de *Ruta graveolens* L. recolectada en los estados Mérida y Miranda, Venezuela. Avances en Química. 2011; 6(3):89-93.
- 69 Di Stasi LC, Oliveira GP, Carvalhaes MA, Queiroz M Jr, Tien OS, Kakinami SH, Reis MS. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. Fitoterapia. 2002; 73:69-91.
- 70 Raghav SK, Gupta B, Agrawal C, Goswami K, Das HR. Anti-inflammatory effect of *Ruta graveolens* L. in murine macrophage cells. J Ethnopharmacol. 2005; 104:234-9.
- 71 Ivanova A, Mikhova B, Najdenski H, Tsvetkova I, Kostova I. Antimicrobial and cytotoxic activity of *Ruta graveolens*. Fitoterapia. 2005; 76:344-7.
- 72 Sivaraj R, Balakrishnan A, Thenmozhi M, Venckatesh R. Antimicrobial activity of *Aegle marmelos*, *Ruta graveolens*, *Opuntia dellini*, *Euphorbia royleana* and *Euphorbia antiquorum*. J Pharmacy Res. 2011; 2(1):132-6.
- 73 Wei D, Ci X, Chu X, Wei M, Hua S, Deng X. Hesperidin suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model. Inflammation. 2012; 35(1):114-21.
- 74 Murray PR, Ken SR, Michael AP. Microbiologia médica. Rio de Janeiro: Editora Elsevier Ltda. 2006.
- 75 Teixeira LM *et al.* *Staphylococcus aureus*. In: Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. Cap 20. São Paulo: Editora Atheneu. 2008.
- 76 Teixeira LM, Merquior VLC, Trabulsi LR. *Streptococcus pneumoniae*. In: Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. Cap 21. São Paulo: Editora Atheneu. 2008.
- 77 Lincopan N; Trabulsi LR. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia.. Cap 24. São Paulo: Editora Atheneu. 2008.
- 78 Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2004; 1(4):1-6.
- 79 Silva CS, Moura RB. Espécies de Asteraceae e Lamiaceae usadas na medicina popular da região Sudeste para problemas respiratórios: o que as evidências científicas indicam. Revista Fitos, 2011; 6(1):21-8.
- 80 Orange: range of benefits. Milind P, Dev C. Int Res J Pharmacy. 2012; 3(7):59-63.
- 81 Yunes RA, Pedrosa RC, Cechinel Filho V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. Quím Nova. 2001; 24(1):147-52.
- 82 Simões CMO, Schenkel EP. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. Rev Bras Farmacogn. 2002; 12(1):35-40.
- 83 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 10, de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. 2010.
- 84 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 14 de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010.
- 85 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. 2010.