



UEPB

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

CAMPUS I

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CURSO DE FARMÁCIA

JÉSSIKA SILVA CARVALHO

**Investigação fitoquímica de *Ipomoea hederifolia* L.
(Convolvulaceae) e atividade biológica de *Calotropis
procera* Ait. (Apocynaceae)**

Campina Grande, março de 2022

Jéssika Silva Carvalho

**Investigação fitoquímica de *Ipomoea hederifolia* L.
(Convolvulaceae) e atividade biológica de *Calotropis
procera* Ait. (Apocynaceae)**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)
apresentado ao Departamento do Curso
de farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito parcial à obtenção
do título de graduado em farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ivana Maria Fachine.

Campina Grande, março de 2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C331i Carvalho, Jessika Silva.
Investigação fitoquímica de *Ipomoea hederifolia* L. (Convolvulaceae) e atividade biológica de *Calotropis procera* Ait. (Apocynaceae) [manuscrito] / Jessika Silva Carvalho. - 2022.
18 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Ivana Maria Fachine, Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Citotoxicidade. 2. Espectroscopia. 3. Fitoterapia. I. Título
21. ed. CDD 615.321

Jéssika Silva Carvalho

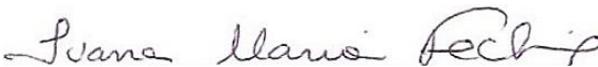
**Investigação fitoquímica de *Ipomoea hederifolia* L.
(Convolvulaceae) e atividade biológica de *Calotropis
procera* Ait. (Apocynaceae)**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Departamento do Curso de farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de graduado em farmácia.

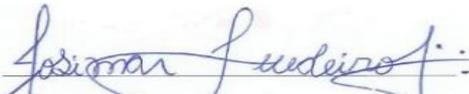
Área de concentração: Fitoquímica

Aprovada em: 21 / 03 / 2022 .

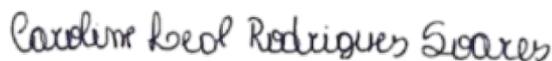
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Ivana Maria Fechine (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Me. Caroline Leal Rodrigues Soares
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que em sua grandiosidade me permitiu conseguir terminar esse curso mesmo enfrentando tantos empecilhos da vida nos últimos anos.

Em segundo, à minha mãe que sempre me incentivou a estudar e sempre esteve ao meu lado nas conquistas alcançadas durante a graduação, as quais dedico-lhe com todo meu coração.

Minha sincera gratidão também a Professora Ivana Maria Fachine que não permitiu que eu me perdesse no caminho, sempre sendo meu ponto de apoio na iniciação científica.

A Carol pela realização do teste de MTT e disponibilidade em me explicar todo o procedimento com tanto êxito e paciência.

Aos avaliadores Josimar e Caroline por aceitarem avaliar meu trabalho.

Aos laboratórios de fitoquímica da UEPB, CBIOTEC da UFPB e BIOFARMATOX da UFPE pela disponibilidade de seus equipamentos para a realização dos testes necessários para a produção deste TCC.

Por fim a instituição que está me formando, pois ensino gratuito e de qualidade como o da Universidade Estadual da Paraíba permite que pessoas de baixa renda como eu consigam realizar o sonho de conseguir um diploma.

**Investigação fitoquímica de *Ipomoea hederifolia* L.
(Convolvulaceae) e atividade biológica de *Calotropis procera* Ait.
(Apocynaceae)**

**Phytochemical investigation of *Ipomoea hederifolia* L. (Convolvulaceae) and
biological activity of *Calotropis procera* Ait. (Apocynaceae)**

Jéssika Silva Carvalho ⁽¹⁾; Ivana Maria Fechine ⁽²⁾

⁽¹⁾ Estudante de Graduação em Farmácia; Universidade Estadual da Paraíba; Campina Grande-PB, Brasil;

⁽²⁾ Professor do Departamento de Farmácia; Universidade Estadual da Paraíba; Campina Grande-PB, Brasil.

Autor para correspondência: jessika.carvalho@aluno.uepb.edu.br

As plantas medicinais são utilizadas em grandes proporções por populações em todas as faixas de renda fazendo com que o estudo fitoquímico mereça atenção no contexto da incessante pesquisa de novos medicamentos. As plantas produzem uma grande variedade de substâncias, dentre elas, os metabólitos secundários. Nesse contexto, objetivou-se com o trabalho realizar o estudo do Extrato Etanólico Bruto (EEB) da *C. procera* frente a sua atividade citotóxica em diversas linhagens de células tumorais, bem como analisar a fração de alcaloides totais (FAT) avaliando a fração de interesse em espectroscopia da *I. hederifolia*. Foram observados resultados importantes na análise da citotoxicidade da *C. procera* frente a células cancerígenas que mostrou atividade citotóxica para as leucemias mieloides K562 e HL-60 com CI_{50} significativas, enquanto que *I. hederifolia* apresentou frações promissoras obtidas através de CC da FAT, e uma delas foi encaminhada para análise espectroscópica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para a determinação estrutural dos compostos, que nos espectros de hidrogênio e carbono se mostraram como uma mistura de cumarinas onde o composto majoritário foi uma trimetóxicumarina. Dessa maneira, este estudo aponta a importância da continuidade dos mesmos para um conhecimento mais aprofundado sobre as espécies, bem como a intenção de fazer nova coleta de *I. hederifolia* para tentarmos separar essas cumarinas.

Palavras chave: células tumorais; citotoxicidade; alcaloides; cumarinas.

ABSTRACT

Phytochemical and biological investigation of *Ipomoea hederifolia* L. (Convolvulaceae) and *Calotropis procera* Ait. (Apocynaceae)

Jéssika Silva Carvalho ¹

Ivana Maria Fechine ²

Medicinal plants are used in large proportions by populations in all income brackets, making the photochemical study deserves attention in the context of the incessant search for new drugs. Plants produce a wide variety of substances, including secondary metabolites. In this context, the objective of this work was to carry out the study of the Crude Ethanol Extract (BSE) of *C. procera* against its cytotoxic activity in several tumor cell lines, as well as to analyze the fraction of total alkaloids (FAT) by evaluating the fraction of interest in spectroscopy of *I. hederifolia*. Important results were observed in the analysis of the cytotoxicity of *C. procera* against cancer cells that showed cytotoxic activity for myeloid leukemias K562 and HL-60 with significant IC₅₀, while *I. hederifolia* showed promising fractions obtained through CC of FAT, and a of them was sent for spectroscopic analysis of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) for the structural determination of the compounds, that in the spectra of hydrogen and carbon showed as a mixture of coumarins where the major compound was a Trimethoxycoumarin. In this way, this study points out the importance of their continuity for a more in-depth knowledge about the species, as well as the intention to make a new collection of *I. hederifolia* to try to separate these coumarins.

Keywords: tumor cells; cytotoxicity; alkaloids; coumarins.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REFERENCIAL TEORICO	9
3	MATERIAL E MÉTODOS	12
3.1	Coleta e identificação	12
3.2	Obtenção do EEB	12
3.3	Teste de MTT para <i>C. procera</i>	12
3.4	Para <i>I. hederifolia</i>	13
3.4.1	<i>Obtenção da fração dos alcaloides totais (FAT)</i>	13
3.4.2	<i>Cromatografia de coluna</i>	14
3.4.3	<i>CCDA</i>	14
3.4.4	<i>Espectroscopia</i>	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	14
5	CONCLUSÃO	16
	REFERENCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

As plantas produzem uma grande variedade de substâncias, dentre elas, os metabólitos secundários. Estes compostos desempenham um importante papel na adaptabilidade às condições ambientais as quais estão expostas. Inúmero estudo, in vivo e in vitro, tem validado alguns metabólitos secundários quanto à sua segurança de uso e eficácia farmacológica, para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos e agroindustriais (SIMÕES *et al.*, 2017).

A importância dos produtos naturais hoje na sociedade moderna é indiscutível. Em sua última revisão sobre produtos naturais utilizados como fármacos, Newman e Cragg indicam que a maioria dos medicamentos atualmente utilizados são produtos naturais ou derivados de produtos naturais. Mesmo o Prêmio Nobel de Medicina de 2015 ter destacando a importância da química de produtos naturais no século XXI, vale mencionar que diversos outros Prêmios Nobel foram concedidos a pesquisadores atuantes direta ou indiretamente na química de produtos naturais (NEWMAN, CRAGG, 2016).

A Química de Produtos Naturais (QPN), conhecida atualmente por fitoquímica, destina-se principalmente à caracterização estrutural de substâncias naturais, bem como a avaliação de suas propriedades e investigações biossintética. Substâncias estas produzidas pelo metabolismo secundário das plantas, que são uma das fontes mais significantes de novos compostos que podem ser utilizados como agentes farmacológicos (JOSE FILHO, 2010).

A família Apocynaceae possui cerca de 300 gêneros e 2000 espécies, distribuídos em regiões tropicais e subtropicais pelo mundo inteiro. Na América do Sul são citados 52 gêneros e 377 espécies. Caracteriza-se por apresentar uma grande variabilidade morfológica em seus órgãos florais e pela diversidade de metabólitos secundários (KOCH, 1994). A espécie *Calotropis procera* é conhecida popularmente por: Algodão de seda, ciameira, etc. Possui ampla distribuição geográfica, presente na Ásia, África e América e cresce muitas vezes como planta invasora, ocupando áreas abandonadas ou até degradadas.

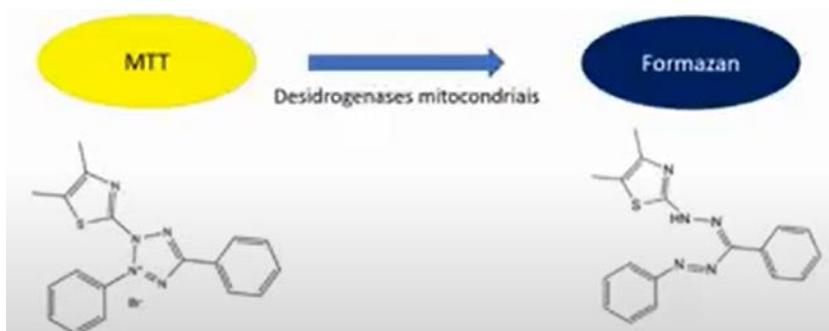
A *Calotropis procera* é bastante conhecida por suas propriedades farmacológicas e tem sido utilizada na medicina tradicional para o tratamento de hanseníase, infecções helmínticas, úlceras, tumores e doenças de pele, baço, fígado e abdome. A maioria das publicações sobre as propriedades terapêuticas dela está relacionada ao látex e às partes aéreas da planta. (Al-Snafi, 2015)

Ipomoea hederifolia pertence à família das Convolvulaceae, popularmente conhecida como: corda de viola e glória da manhã, é nativa do sudeste dos EUA, desenvolve-se em regiões tropicais e subtropicais. Em canaviais e plantações, comporta-se como praga devido a competição por luz, água e nutrientes, caso ações de controle sejam tomadas rapidamente pode controlar a sua disseminação que ocorre por meio de suas sementes (PANDURANGAN; RANA, 2015).

Pandurangan e colaboradores observaram em seu trabalho em 2015 que a *Ipomoea hederifolia* apresenta diversas atividades biológicas de importância. Dentre elas, destaca-se as atividades anti-inflamatória, anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana e anticonvulsivante.

Alguns ensaios são necessários para a pesquisa de compostos farmacologicamente interessantes nas plantas. Dentre eles, destaca-se o ensaio de MTT (brometo de 3- [4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) que consiste em um ensaio colorimétrico que avalia a atividade citotóxica ou proliferativa de diversos compostos. O MTT é um sal tetrazólio, solúvel em água, que é convertido em cristais de formazan, com coloração púrpura, após a clivagem do anel tetrazólio mediado por desidrogenases mitocondriais e citoplasmáticas. Após a solubilização dos cristais de formazan e medição da densidade óptica pelo espectrofotômetro ($\lambda = 560 \text{ nm}$), é possível avaliar a viabilidade celular, onde a intensidade do produto colorido formado após a solubilização do formazan será diretamente proporcional ao número de células viáveis presentes na amostra (Caroline, 2018).

Figura 1: Transformação de MTT em formazan



Fonte: Caroline Soares, 2018

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2020) câncer é um crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo.

O presente trabalho teve como objetivo realizar investigação Fitoquímica de extratos e frações cromatográficas de *Ipomoea hederifolia* L. (Convolvulaceae), com o isolamento de uma mistura de cumarinas, e o Extrato Etanólico Bruto (EEB) de *Calotropis procera* (Apocynaceae), ser testado frente a sua atividade citotóxica em diversas linhagens de células tumorais.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Calotropis procera

A espécie *Calotropis procera* é conhecida popularmente como: Algodão de seda, ciameira, etc. É uma planta nativa da África e da Ásia. No entanto, houve a introdução dela fora desses limites levando a naturalizar-se em partes da Austrália e das américas do norte e do sul (GRIN, 2021). A planta contém uma seiva leitosa, que escorre a partir de qualquer ferimento causado em suas partes aéreas (partes que ficam acima do solo) (CABI, 2021).

É uma planta resistente que consegue sobreviver à ambientes hostis que apresentam grande seca, alta salinidade, temperaturas extremas e altas radiações ativas fotossintéticas (RIVAS *et al.*, 2020). A planta tem um grande potencial para

suportar o estresse causado por poluentes à beira da estrada e solos contaminados e é facilmente encontrada nesses ambientes. (KHALID *et al.*, 2018; ULLAH; MUHAMMAD, 2020).

Fechine *et. al.*, 2020 relatam o isolamento e identificação de um triterpeno do tipo ursano, (acetato de calotropenil), encontrado na fase hexânica de *C. procera*. O terpeno foi identificado e comparado com dados da literatura. O composto não está diretamente relacionada a atividade citotóxica em células tumorais, o que foi observado para o Extrato Etanólico Bruto (EEB) dessa espécie.

Devido a sua facilidade de adaptação aos inúmeros ambientes, há uma maior produção de metabolitos secundários que servem exatamente para ajudá-la a sobreviver (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Há relatos da presença de metabólitos como flavonoides, alcaloides, esteroides, taninos, terpenoides, saponinas, e glicosídeos cardíacos em várias partes da planta (AL-ROWAILY *et al.*, 2020). Os flavonoides possuem importância farmacológica, com propriedade antioxidante, anti-inflamatória, antiviral e antitumoral (COOK; SAMMANS, 1996). A atividade citotóxica já foi demonstrada em diversos trabalhos e em diferentes células tumorais. Este grupo de substâncias trouxe perspectivas na busca de novas drogas para o tratamento do câncer (MOURA, 2005). Diferentes partes dessa planta, particularmente o látex, são, portanto, testadas contra várias linhagens de células cancerígenas (AL-QAHTANI, *et al.*, 2020).

Figura 2: *Calotropis procera*



Fonte: google imagens, 2022

Ipomoea hederifolia

I. hederifolia é nativa do Brasil e é popularmente conhecida como corda-de-viola. Trata-se de uma planta daninha trepadeira de ciclo anual que se adapta facilmente em qualquer tipo de solo, com ou sem incidência luminosa, podendo atingir até 3 metros de comprimento (LEAL; OLIVEIRA; PINHO, 2021).

O gênero apresenta uma grande diversidade de constituintes químicos e em um estudo realizado por Meira *et al* (2012) a ocorrência de alcaloides do tipo: calystegine, agroclavine, piroclavina, bem como cumarinas, glicolípídeos e triterpenos foram evidenciados.

A triagem fitoquímica das folhas, raízes e caules da *Ipomoea* mostrou a presença de alcaloides e taninos que podem estar diretamente ligados ao efeito antimicrobiano dessa espécie (JOEL; UWABUNKEONYE, 2020).

Figura 3: *Ipomoea hederifolia*



Fonte: google imagens, 2022.

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo assim, pesquisas que buscam a identificação de substâncias para o tratamento que possam melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes têm aumentado nos últimos anos. Neste contexto, as plantas medicinais podem se apresentar como potenciais coadjuvantes na terapia do câncer, tendo em vista as propriedades biológicas de seus compostos bioativos (ASADI-SAMANI *et al.* 2016)

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Coleta e identificação

Ipomoea hederifolia (partes aéreas) foi coletada no município de Monteiro - PB. Um espécime foi identificado pelo botânico José Iranildo Miranda de Melo e uma exsicata está armazenada no herbário da UEPB com a inscrição HACAM1068.

Calotropis procera foi coletada na zona litorânea no município de Cabedelo - PB e uma exsicata encontram-se depositada no Herbário da Universidade Federal da Paraíba sob a inscrição JPB 58031.

Ambas as espécies se encontram registradas no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN).

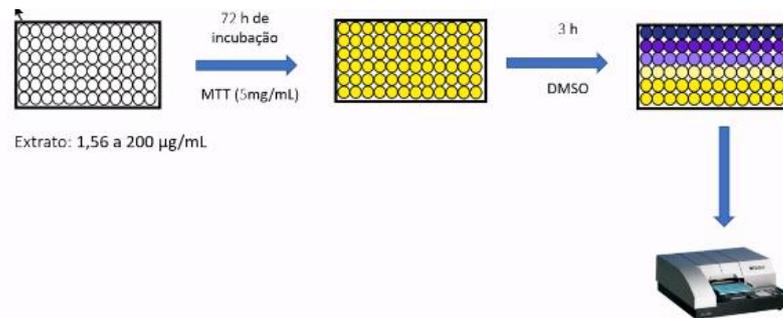
3.2 Obtenção do EEB

A partir do material botânico seco e triturado foi realizado o processo extrativo de maceração a frio, com etanol a 96%. A solução extrativa foi então filtrada e em seguida submetida ao processo de evaporação de solvente em evaporador rotativo sob pressão reduzida em temperatura de 55 °C, obtendo-se então o EEB.

3.3 Teste de MTT para *C. procera*

Foram utilizadas placas de 96 poços, micropipetador multicanal e de 1 mL, solução salina PBS, tripsina, meio DMEM acrescidos de penicilina (100 U/mL) e estreptomicina (100 µg/mL), suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF), MTT a 5mg/mL, câmara de Neubauer, corante Azul de Tripán e DMSO. Para o ensaio foram utilizadas as seguintes células tumorais: JUKART (leucemia linfóide de células T aguda), HL-60 (leucemia promielocítica aguda), K562 (leucemia mieloide crônica), MCF-7 (carcinoma de mama) e HCT 116 (carcinoma de colorretal). As células não tumorais utilizadas foram: linhagem L929 (fibroblasto murino), PBMC (células mononucleares do sangue humano periférico) e macrófagos peritoneais de camundongo (MP).

Figura 4: Esquema do teste de MTT



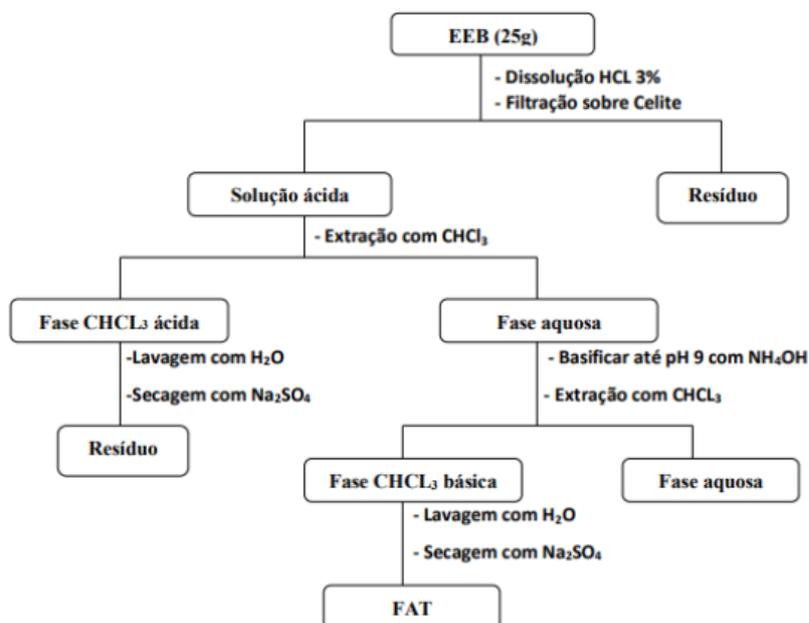
Fonte: Caroline Soares, 2018

3.4 Para *I. hederifolia*

3.4.1 Obtenção da fração dos alcaloides totais (FAT)

O EEB foi submetido a marcha para obtenção dos alcaloides sendo tratado com uma solução ácida de HCl a 3% (v/v) e, posteriormente, filtrado a vácuo em papel filtro sobre celite. O resíduo foi descartado e o filtrado foi submetido a várias extrações com clorofórmio. A fase aquosa foi alcalinizada com NH_4OH (P.A), até pH 9 e, extraída com clorofórmio. Posteriormente, a fase clorofórmica foi evaporada à pressão reduzida em evaporador rotativo a 50 °C obtendo-se a fração alcaloídica total – FAT.

Esquema 1: Sistemática para obtenção da Fração Alcaloídica Total (FAT)

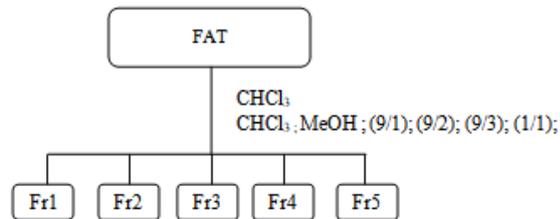


Fonte: Dados da pesquisa, 2021

3.4.2 Cromatografia em Coluna (CC)

Para realização da CC foi utilizado óxido de alumínio Al_2O_3 (alumina 90 neutra), como fase estacionária. Como eluentes os solventes Metanol, Clorofórmio.

Esquema 2: Coluna em Cromatografia



3.4.3 CCDA

A cromatografia em camada delgada analítica foi feita utilizando sílica em gel 60, da Merck, na espessura de 0,25 mm. As revelações das cromatoplasmas foram realizadas utilizando a lâmpada de irradiação ultravioleta por meio do aparelho Mineralight modelo Cromat UVE (254-366 mm).

3.4.4 Espectroscopia

A fração de interesse dos alcaloides totais, observada na CCDA, foi levada para análise de espectroscopia no CBIOTEC da UFPB.

Os Experimentos metodológicos foram realizados no Laboratório de Fitoquímica da UEPB, no Laboratório CBIOTEC da UFPB e no Laboratório de Prospecção Farmatológica de Produtos Bioativos – BIOFARMATOX da UFPE.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O EEB da *C. procera* apresentou a concentração inibitória 50% (CI50) descrita na tabela 1. O Extrato foi avaliado por um período de 72h nas concentrações de 1,56 à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e comparado com dados obtidos de uma droga já utilizada na clínica, a doxorubicina.

Tabela 1: Avaliação da citotoxicidade (IC₅₀) do EEB da *C. procera* em µg/mL nas linhagens de células tumorais e não tumorais

	JUKART	HL-60	K562	HCT	MCF-7	L929	PBMC	MP
EEB	80,49	29,46	26,79	95,90	>100	>100	>100	>100
Doxorrubicina	-	0,28	0,80	0,35	0,11	2,40	0,26	-

Legenda: EEB (extrato etanólico bruto), Doxorrubicina (controle positivo), JUKART (leucemia linfóide de células T aguda), HL-60 (leucemia promielocítica aguda), K562 (leucemia mieloide crônica), HCT 116 (carcinoma de colorretal) e MCF-7 (carcinoma de mama). As células não tumorais utilizadas foram: linhagem L929 (fibroblasto murino), PBMC (células mononucleares do sangue humano periférico) e MP (macrófagos peritoneais de camundongo)

Na linhagem HL-60, o EEB apresentou IC₅₀ de 29,46 µg/mL, enquanto na linhagem K562 apresentou IC₅₀ de 26,79 µg/mL, uma célula bastante resistente à morte celular. Segundo o Instituto Nacional do Câncer dos EUA, um extrato é considerado promissor quando apresenta valores de IC₅₀ ≤ 30 µg/mL (ALLEY, *et al.*, 1988).

Quaquebeke *et al.* em 2005 observou em seu trabalho que um composto cardenólídeo presente na *C. procera* apresenta potentes atividades antitumorais *in vitro* e uma alta tolerância *in vivo*. Da mesma forma, Habib e Karim em 2012 destacaram o composto di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) com essa atividade.

A marcha para alcalóides da *I. hederifolia* foi realizada com uma pequena quantidade do extrato bruto da planta, que forneceu uma quantidade muito baixa da fração de alcalóides totais. Foram obtidas 05 reuniões de frações a partir da realização da CC, iniciado o processo de CCDA e com isso reunida às frações de acordo com seu fator de retenção. A fração 1 a mais promissora frente a CCDA foi submetida a espectroscopia de hidrogênio e carbono, revelando sinais bem interessantes, porém em uma mistura de cumarinas, sendo o composto majoritário a trimetóxicumarina. Dessa maneira faz-se necessário nova coleta dessa planta para que possamos conseguir maior quantidade de extrato, maior peso de frações e poder separar essas cumarinas.

Dados sobre a *I. hederifolia* são raros de serem encontrados em pesquisa na literatura. Deixando claro a necessidade de mais estudos com essa espécie para identificar quais outros fitoquímicos podem ser encontrados na planta.

5. CONCLUSÕES

Com base nos resultados, o extrato da *C. procera* apresentou atividade citotóxica para as leucemias mieloides K562 e HL-60 com CI_{50} significativas, permitindo o prosseguimento do estudo para averiguar as possíveis vias de morte e mecanismos de ação.

Do produto da marcha não conseguimos isolar alcaloides e sim uma mistura de cumarinas, dentre elas a que se encontrou em maior proporção foi a trimetóxicumarina. Devido a pequena quantidade de amostra (cerca de 6 mg), não foi possível realizar outros espectros, o que impossibilitou a identificação dessas cumarinas.

REFERÊNCIAS

- ALLEY, M. C.; SCUDIERO, D. A.; MONKS, A.; HURSEY, M. L.; CZERWINSKI, M. J.; FINE, D. L.; ABBOTT, B. J.; MAYO, J. G.; SHOEMAKER, R. H.; BOYD, M. R. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. **CancerResearch**, v. 48, n. 3, p. 589-601, 1988.
- AL-QAHTANI, M. A. M.; FARAH, M. A.; ABOU-TARBOUSH, F. M.; AL-ANAZI, K. M.; AL-HARBI, N. O.; ALI, M. A.; HAILAN, W. A. Q. (2020). Anticancer effects of *Calotropis procera* latex extract in mcf-7 breast cancer cells. **Pharmacognosy Magazine**, v. 16, n. 71, p. 550-556, 2020.
- AL-ROWAILY, S.L.; ABD-ELGAWAD, A.M.; ASSAEED, A.M.; ELGAMAL, A.M.; EL-GENDY, A.E.N.G.; MOHAMED, T.A. Óleo essencial de *Calotropis procera*: perfis químicos comparativos, atividade antimicrobiana e potencial alelopático em plantas daninhas. **Moléculas**, v. 25, n. 21, p.5203. 2020.
- AL-SNAFI, A. E. Os constituintes e propriedades farmacológicas de *Calotropis procera*-Uma visão geral. **Int J PharmRev Res**. V. 5, n. 3, p. 259–275. 2015
- ASADI-SAMANI, M.; KOOTI, W.; ASLANI, E. et al. A systematic review of Iran's medicinal plants with anticancer effects. **J Evid Based Integrative Med**. v. 21, n. 3, p. 143-53. 2016.

CABI (2021). **Compêndio de Espécies Invasoras**. Disponível em: <https://www.cabi.org/isc/datasheet/16848> (acesso: 26 de fevereiro de 2022)

COOK, N.C.; SAMMANS, S. Flavonóides - Química, metabolismo, efeitos cardioprotetores e fontes alimentares. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 7, p. 66-76. 1996.

GRIN (2021). **Táxon: *Calotropis procera* (Aiton) WT Aiton**. Disponível em: <http://www.tn-grin.nat.tn/gringlobal/taxonomydetail.aspx?id=8653> (acesso: 26 de fevereiro de 2022)

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Quím. Nova** v. 30. 2007.

HABIB, M.R. e KARIM, M.R. Antitumour evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) isolated from *Calotropis gigantea* L. flower. **Acta Pharm.** v. 62 n. 4. p. 607-15. 2012.

JOEL, U. C. e UWABUNKEONYE, O. C. Comparative phytochemical study of the parts of *Ipomoea* species. **Journal of Medicinal Plants Studies**. v. 8, p. 257-261. 2020.

KHALID, N.; NOMAN, A.; SANAULLAH, T.; AKRAM, M.A. e AGEEL, M. A. toxicidade veicular induziu alterações na fisiologia, sistema de defesa e características bioquímicas de *Calotropis procera* L. **Chem. Eco** v. 3, p. 565-581. 2018.

KOCH, T. Establishing rigour in qualitative research: the decision trail, **Leading Global Nursing Research**, v.19, n.5, p. 976-986. 1994.

LEAL, J.F.L; OLIVEIRA, G.F.P.B; PINHO, C.F. 2021 **Corda-de-viola**. Agro Bayer Brasil. Disponível em: <https://www.agro.bayer.com.br/essenciais-do-campo/alvos-e-culturas/plantas-daninhas/corda-de-viola> (acesso: 22 de fevereiro de 2022)

MEIRA M.; PEREIRA E.; JORGE M.; DAVID P.; JUCENT P. Review of the genus *Ipomoea*: Traditional Uses, Chemistry and Biological Activities. **Brazilian Journal of Pharmacy**. v.22, p. 682-713. 2012.

MOURA, E. S. **Potencial antitumoral da *Calotropis procera* Ait. in vivo e in vitro**. 2005. Dissertação (mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas) Universidade Federal do Ceará – Fortaleza, 2005.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal Natural Products**, v. 79, p. 629-661. 2016.

O que é câncer? Instituto nacional do cancer. Disponível em <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> (acesso: 19 de março de 2022)

PANDURANGAN, A; RANA, K. A mini review on chemistry and biology of *Ipomoea hederifolia* linn. (convolvulaceae), **Global Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v.4, p.23-25. 2015.

QUAQUEBEKE, V. E.; SIMON, G.; ANDRE, A.; DEWELLE, J.; YAZIDI, M.E.; BRUYNEEL, F.; et al. Identification of a novel cardenolide (2-oxovoruscharin) from *Calotropis procera* and the hemisynthesis of novel derivatives displaying potent in vitro antitumor activities and high in vivo tolerance: Structure-activity relationship analyses. **J Med Chem**, v. 48, n. 3, p.849-56. 2005.

RIVAS, R.; BARROS, V.; FALCÃO, H.; FROSI, G.; ARRUDA, E. e SANTOS, M. Características ecofisiológicas de espécies invasoras C3 *Calotropis procera* para manter alto desempenho fotossintético sob alto VPD e baixo balanço hídrico do solo em zonas semi-áridas e costeiras. **Frente. Planta Sci.** 2020.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOARES, Caroline Leal Rodrigues. **Avaliação da atividade cicatrizante in vitro e in vivo do extrato hidroalcoólico de *Laguncularia racemosa* (L) C. F. Gaertn.** 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2018.

ULLAH, R. e MUHAMMAD, S. Contaminação por metais pesados em solos e plantas junto com o complexo máfico-ultramáfico (Ophiolites), Baluchistão, Paquistão: Avaliação do risco e potencial defitorremediação. **Ambiente. Tecnol. Inovação**. v. 19 p. 100-931. 2020.