

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

***Solanum cernuum* Vell: estudo fitoquímico, avaliação das
atividades gastroprotetora, antimicrobiana, citotóxica e obtenção
do extrato seco por *spray dryer***

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos.

Orientada: Mariza Abreu Miranda

Orientador: Prof. Dr. Jairo Kenupp Bastos

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas em 13/07/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/ USP.

RESUMO

MIRANDA, M. A. ***Solanum cernuum* Vell: estudo fitoquímico, avaliação das atividades gastroprotetora, antimicrobiana, citotóxica e obtenção do extrato seco por *spray dryer***. 2015. 204f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Solanum cernuum Vell. (Solanaceae), popularmente conhecida como “panacéia”, é uma planta nativa do sul e sudeste do Brasil. Seu nome “panacéia” provavelmente é devido à grande amplitude de aplicações que possui na medicina popular: tratamento de úlceras, lesões hepáticas, infecções de pele, como antitumoral, diurético, depurativo, anti-hemorrágico, bem como para o tratamento da gonorreia e da hiperplasia benigna da prostática (HBP). Considerando os usos de *S. cernuum* na medicina popular brasileira e a escassez de estudos que os corroborrem, propomos neste trabalho, a partir da obtenção de diferentes extratos, frações e compostos isolados, testar as atividades biológicas gastroprotetora, citotóxica e antimicrobiana relatadas na medicina popular. Para tanto, folhas da espécie *Solanum cernuum* Vell. (Solanaceae) foram coletadas no município de Teresópolis/ RJ. O extrato hidroetanólico (ESC) e em acetato de etila foram obtidos a partir de folhas secas e trituradas. Frações em hexano (FHex), diclorometano (FDCM), acetato de etila (FAcOEt), *n*-butanol (FBuOH) e água (FAq) foram obtidas a partir do extrato ESC. A partir dos diversos fracionamentos do extrato ESC isolaram-se e identificaram-se quatro compostos: ácido trans-isoferulico, cernumidina, quercitrina e afzelina, sendo encontrados no extrato nas concentrações de 1,5%, 4,8%, 1,3% e 1,6%, respectivamente. Da fração em heptano, obtida da partição do extrato em acetato, isolaram-se β -sitosterol e friedelina. No ensaio antimicrobiano, apenas as frações FHex, FDCM e FAq, oriundas da partição do extrato ESC, apresentaram atividade, em diferentes concentrações, frente a determinadas linhagens de bactérias e fungos testadas. Quanto aos compostos voláteis, na extração por hidrodestilação, não houve rendimento suficiente, mas a partir do hidrolato, por partição com diclorometano, foi possível determinar a composição dos voláteis por CG/EM. Os tricomas de *S. cernuum* são majoritariamente estrelados, do tipo tectores. No ensaio do XTT apenas a FDCM e o composto friedelina foram seletivos para células MCF-7 (carcinoma mamário) na concentração de 16,6 $\mu\text{g/mL}$ e 124,9 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. O extrato ESC apresentou atividade gastroprotetora nos ensaios de indução de úlcera por etanol/HCl e por anti-inflamatório não esteroideal (AINE), bem como foi curativo no ensaio de úlcera crônica induzida por ácido acético na dose de 250 mg/kg. Os compostos isolados, exceto o alcaloide cernumidina, apresentaram atividade gastroprotetora pelo ensaio de indução de úlcera por etanol/HCl na dose de 30 mg/kg. Ainda sobre a gastroproteção, na avaliação de pH utilizando o ensaio de ligadura de piloro, todos os grupos de animais tratados com extrato ESC não apresentaram diminuição da acidez estomacal. Porém, houve diminuição da concentração de íons hidrogênio ($[\text{H}^+]$ mEq.g⁻¹/L) na secreção gástrica nos grupos tratados. A produção de muco na mucosa gástrica também não foi aumentada nos grupos tratados com o extrato ESC. A avaliação da ação gastroprotetora por inibição da enzima iNOS e alquilação de grupos sulfidrilas evidenciou que a produção de óxido nítrico e de grupos sulfidrilas podem estar envolvidos na atividade gastroprotetora do ESC. Diferentes concentrações de

extrato ESC e alcaloide cernumidina foram testadas nos tempos de 48, 72 e 96 h em cultura primária de células de músculo liso relacionadas a hiperplasia benigna da próstata (HPB), sendo possível observar inibição do crescimento celular de 60% na concentração de 3 mg/mL para o extrato e de 62% para o alcaloide na concentração de 1 mg/mL ($3,3 \times 10^{-6}$ M) no tempo de exposição de 96 h. Com o intuito de avaliar o potencial efeito indutor de apoptose, foi realizado o ensaio de anexina V Cy5 por citometria de fluxo. Tanto para o extrato ESC como para o alcaloide cernumidina observou-se que a morte celular ocorreu mais por apoptose. Apenas para o alcaloide, na concentração de 1 mg/mL, houve significativa morte por necrose. Na atividade de inibição da angiogenese, avaliada em células HUVEC, a FBUOH (50 µg/mL) e o alcaloide cernumidina (160 nM) inibiram a formação de vasos endoteliais em 62,75% e 77,73%. Na secagem do extrato por *spray dryer* o rendimento, a densidade aparente, a densidade compacta, o tamanho das partículas (D_{50}) e o teor de cernumidina foram influenciados por alguns dos fatores avaliados: temperatura, vazão e porcentagem de adjuvante, linearmente ou na forma quadrática. Na otimização da secagem por *spray dryer*, utilizando a função desejabilidade, observou-se a proximidade dos valores preditos para rendimento do pó e teor de cernumidina com os valores reais, evidenciando a confiabilidade desse método matemático. Assim, os resultados obtidos corroboram alguns dos usos populares abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de fitoterápico a partir *S. cernuum*.

Palavras-chave: *Solanum cernuum*, cernumidina, gastroproteção, citotoxicidade, antimicrobiano, hiperplasia prostática benigna, *spray dryer*.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Plantas medicinais

As plantas medicinais têm sido investigadas e utilizadas desde o início da história humana para aliviar e tratar doenças. As observações populares sobre o uso e a eficácia das plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação de suas virtudes terapêuticas. Esse tipo de cultura medicinal, denominado etnofarmacologia, desperta o interesse de pesquisadores em estudos envolvendo áreas multidisciplinares como, por exemplo, botânica, farmacologia e fitoquímica, que juntas enriquecem os conhecimentos sobre a inesgotável fonte medicinal natural (YAN et al., 2013; MCCHESENEY et al., 2007; LOPEZ, 2006).

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) enfatizam a importância dos estudos com espécies vegetais de biomas ameaçados como, por exemplo, o cerrado. Segundo essa organização, dos 252 fármacos considerados como básicos e essenciais 11% são exclusivamente originários de plantas e uma parcela significativa é preenchida por fármacos sintéticos obtidos a partir de precursores naturais (YAN et al., 2013; NEWMAN, CRAGG, 2012; RATES, 2001).

Nesse contexto, o Brasil se destaca por ser um dos países mais ricos em diversidade vegetal, o que representa um vasto potencial de medicamentos a serem descobertos (ADENLEA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2012).

1.2 Gênero *Solanum* e a espécie *Solanum cernuum* Vellozo

Espécies do gênero *Solanum* são utilizadas na medicina tradicional por diferentes culturas para diversas finalidades. Algumas se destacam por suas valiosas propriedades nutricionais como o tomateiro (*Solanum lycopersicum*) e a batata inglesa (*Solanum tuberosum*). Outras por apresentarem diferentes atividades medicinais que podem justificar seu uso na composição de medicamentos fitoterápicos (LORENZI, MATOS, 2008).

Glicosídeos esteroidais (IKEDA et al., 2003; ONO et al., 2006; TIOSSI et al. 2012), flavonoides (SILVA et al., 2003) e alcaloides pirrólicos (EL-SAYED et al., 1998; EVANS, SOMANABANDHU, 1980) tem sido descritos como constituintes químicos presentes em *Solanum*. Solasonina e solamargina são glicoalcaloides

majoritários encontrados em pelo menos 100 espécies desse gênero (BLANKEMEYER et al., 1998). Estudos demonstraram ação citotóxica desses glicoalcaloides em diferentes linhagens de células tumorais humanas (ZHOU et al., 2014; DING et al., 2013; CHAM, CHASE, 2012; PUNJABI et al., 2008; KUO et al., 2000; DAUNTER, CHAM, 1990; CHAM et al., 1987).

Solanum cernuum Vell. (Figura 1) (Solanaceae) é uma planta arbustiva, com 2 a 3 metros de altura, caule extremamente piloso, flores que saem de pequenas cimeiras com muitos tricomas. Sua folha é verde escura e brilhante e na parte abaxial apresenta-se verde clara. Em geral, os tricomas estão presentes em grande quantidade em quase todas as partes do vegetal. Os frutos são globosos, pequenos e amarelos quando maduro. Seu aroma é muito intenso no preparo de chás. Muitas pessoas acabam desistindo do tratamento, por reclamarem de seu sabor (LORENZI, MATOS, 2008; ALVES et al., 2007; LORENZI, 1992).

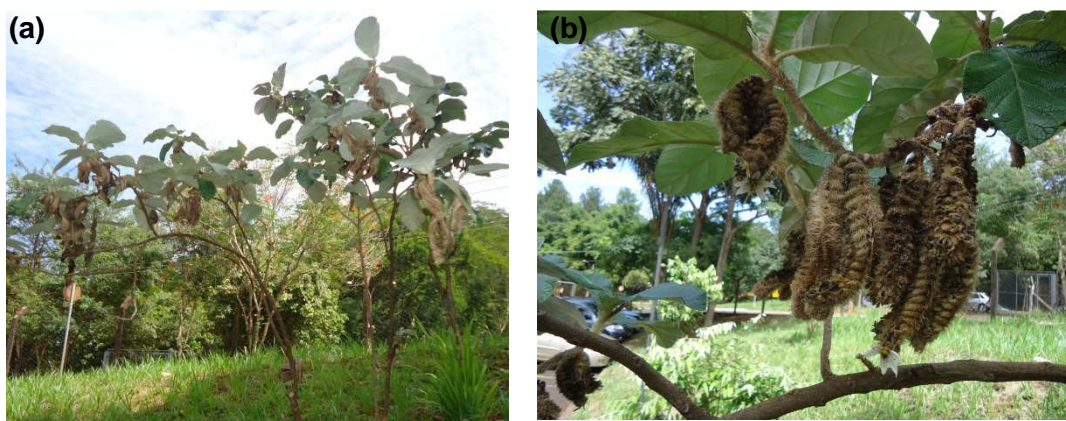


Figura 1. Aspecto geral da espécie *Solanum cernuum*. **(a)** Indivíduo de *S. cernuum*. **(b)** inflorescências. Campus da USP/Ribeirão Preto. Fonte: A autora.

A espécie é comumente conhecida como “panaceia”, nativa do Brasil, sendo encontrada, principalmente, nos estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais. O nome “panaceia” é devido ao grande número de aplicações que possui na medicina popular. Infusões de partes aéreas são utilizadas no tratamento de úlceras, lesões hepáticas, infecções de pele, como antitumoral, diurético, depurativo, anti-hemorragico, antiarrítmico, para o tratamento da gonorreia e da hiperplasia prostática benigna (LORENZI, MATOS, 2008; ARAUJO et al., 2002; RODRIGUES, CARVALHO, 2001; CORREA, 1984). As raízes, utilizadas na forma de infusão ou decocção, possuem atividade diurética, depurativa e para tratamento de hemorragias (RODRIGUES, CARVALHO, 2001; CORREA, 1984).

No trabalho realizado por Alves et al. (2007) foram descritos marcadores para a identificação da espécie *S. cernuum* para a planta íntegra, triturada e para o extrato bruto. Caracteres morfológicos das folhas foram utilizados para a planta íntegra: são simples, oblonga ou elíptica; descolorida na parte abaxial; assimetria na base. Para a planta triturada, o conjunto dos tricomas foi utilizado como marcador anatômico. Um marcador macromolecular de uma sequência, com cerca de 600 pares de bases, foi determinado e depositado no *GenBank*[®]. Por ser uma sequência específica para *S. cernuum*, ela pode ser usada como marcador desta espécie. Ainda no mesmo trabalho de Alves et al. (2007) os flavonoides afzelina e quercetrina foram isoladas e descritos como marcadores químicos para o extrato bruto.

A atividade gastroprotetora das folhas de *S. cernuum* foi testada por Grandó et al. (2008) para o extrato diclorometânico no modelo de úlcera gástrica induzida pela administração de etanol em ratos. Nas doses do extrato de 500; 1000 e 2000 mg/kg, os índices de redução da lesão ulcerativa foram de 38,2; 61,0 e 81,9%, respectivamente. Porém, quando os autores utilizaram o modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina, o extrato diclorometânico não apresentou atividade. Araújo et al. (2002) ao utilizar o extrato hidroalcolico 60% das folhas no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina, observou inibição de 50,4% no índice médio das lesões ulcerativas na dose de 1000 mg/kg.

O extrato diclorometânico obtido das folhas de *S. cernuum* também apresentou atividade analgésica e anti-inflamatória nas concentrações de 100, 300 e 600 mg/kg (LOPES et al., 2014).

Screening realizado por Oliveira et al. (2007) pelo método de difusão em ágar com o extrato metanólico das folhas de *S. cernuum* não houve inibição do crescimento microbiano de *Aeromonas hydrophila* ATCC 7966, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Bouzada et al. (2009) reportaram que o extrato metanólico também não foi ativo frente as linhagens de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 10536) e *Bacillus cereus* (ATCC 11778).

Duzentos e quarenta e seis fungos endofíticos foram isolados e identificados nas folhas e caules de *S. cernuum*. Avaliou-se a atividade antimicrobiana de 265 extratos dos fungos isolados, sendo que 28% (18 extratos) foram ativos contra diferentes linhagens de bactérias e fungos. Todavia, nos protocolos utilizados em tal trabalho, os extratos metanólicos obtidos das folhas e caules de *S. cernuum*, na

concentração de 100 µg/mL, apresentaram atividade contra *Staphylococcus aureus* ATCC 12600 e *Candida albicans* ATCC 18804 apenas para as amostras coletadas durante o período de verão (VIEIRA et al., 2012).

O estudo realizado por Almança et al. (2011) demonstrou que o extrato hidroetanólico 70% das folhas de *S. cernuum*, administrado por via oral a camundongos, em estudos de toxicidade aguda e sub-crônica foi considerado seguro sendo o valor de DL₅₀ de 14,50 g/kg.

1.3 Metabólitos secundários presentes na espécie *Solanum cernuum*

Uma revisão dos metabólitos presentes na espécie *S. cernuum* demonstra que em triagens preliminares do extrato metanólico das folhas foram encontrados alcaloides, triterpenos e flavonoides (BOUZADA et al., 2009) e no extrato hidroetanólico, flavonoides e saponinas (ARAUJO et al., 2002). Uma série de alcanos (C25-C34), luteína e esteroides como β -sitosterol foram identificados no extrato diclorometânico. O extrato etanólico, quando analisado por reagentes específicos, infravermelho (IV) e por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLAE-EM) detectou-se a presença de glicoalcaloides, peptídeos e dissacarídeos (GRANDO et al., 2008). Nas inflorescências da espécie foram identificados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) carboidratos como a D-glucose, frutose, sorbose, mio-inositol e a sacarose (ALVES et al., 2006).

Os triterpenoides cicloeucalenona e 24-oxo-31-norcicloartanona (Figura 2) foram os principais constituintes isolados do extrato diclorometânico das folhas de *S. cernuum* com rendimentos de 7% (p/p) e 1,47% (p/p), respectivamente. Estes triterpenos foram isolados pela primeira vez no gênero *Solanum*.

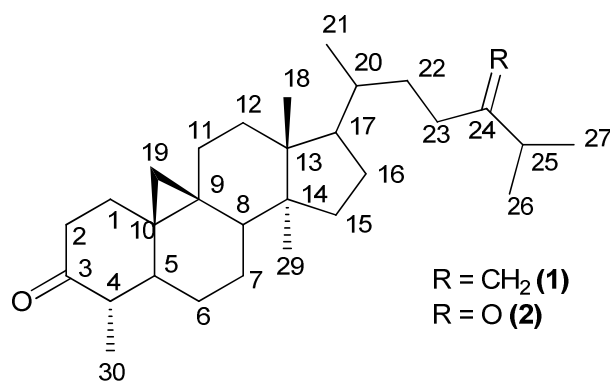


Figura 2. Estrutura de triterpenoides de *S. cernuum*: (1) cicloeucaleanona/ (2) 24-oxo-31-norcicloartanona.

A ocorrência de estruturas triterpênicas do esqueleto cicloartano também é descrita nas cascas das frutas de *Musa sapientum* L. (Musaceae), popularmente conhecida por “bananeira” (AKIHISA et al., 1986). Cicloeucaleanona também foi isolada das cascas de *Tinospora crispa* (Menispermaceae) (ONDEYKA et al., 2005; KONGKATHIP et al., 2002).

O composto 24-oxo-31-norcicloartanona, isolado das folhas de *S. cernuum*, apresentou atividade significativa e seletiva contra linhagem de células tumorais de pulmão (NCI-H460) com total inibição do crescimento na concentração de 1,10 µg/mL (GRANDO et al., 2008). A cicloeucaleanona apresentou, *in vitro*, pequena alteração sobre o controle da força atrial direita e esquerda, produzindo leves efeitos cardiotônicos (KONGKATHIP et al., 2002).

Lopes et al. (2014) reportaram a atividade analgésica e anti-inflamatória dos triterpenos cicloeucaleanona e 24-oxo-31-norcicloartanona, isolados a partir do extrato diclorometânico das folhas de *S. cernuum*. Ambos compostos isolados diminuíram a expressão de ciclo-oxigenase (COX-2) explicando, em parte, o mecanismo de ação de tais compostos no efeito anti-inflamatório.

Os alcaloides, cernumidina e isocernumidina, (Figura 3) foram isolados do extrato etanólico das folhas de *S. cernuum* assim como compostos fenólicos conhecidos: flavonoides glicosídicos (hiperina, quercitrina e afzelina) e ácido caféico (LOPES et al., 2011).

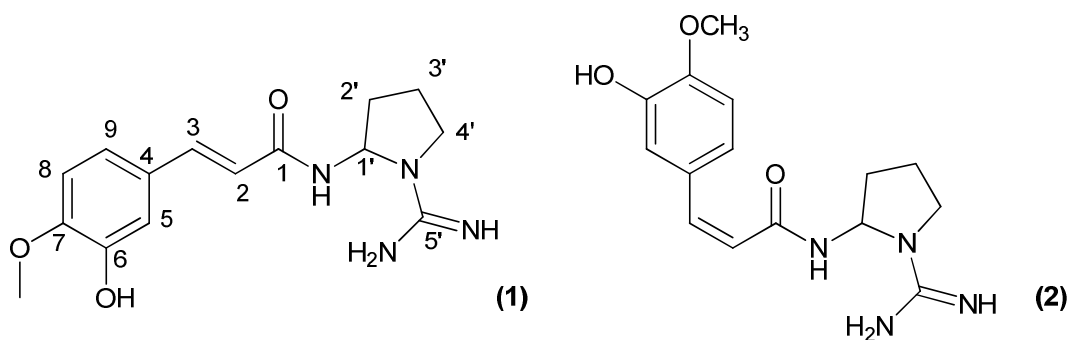


Figura 3. Estrutura dos alcaloides de *S. cernnum*: (1) cernumidina (2) isocernumidina.

O alcaloide cernumidina, obtido das folhas de *S. cernuum*, inibiu a produção de interleucina-8 por células HT-29 de carcinoma colorretal. Esse fato pode orientar futuras pesquisas na prevenção e no tratamento de câncer gástrico (LOPES et al., 2011).

1.4 Atividade gastroprotetora

A úlcera gástrica representa uma das mais importantes doenças do sistema digestório, afetando cerca de 10 à 15 % da população mundial (PAGUIGAN et al., 2014). A úlcera caracteriza-se pela ruptura da integridade da mucosa gástrica ou duodenal, ocorrendo no local onde o epitélio da mucosa é exposto a fatores agressivos (KUMAR et al., 2011). São causadas principalmente por um desequilíbrio entre fatores agressivos e fatores protetores endógenos no estômago, tais como a secreção de ácido-pepsina, integridade da barreira mucosa, secreção de muco, supressão de produção de prostaglandina entre outros (FREITAS et al., 2008). Outros fatores também estão associados na ocorrência de úlcera péptica, incluindo, consumo de álcool, uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), infecções por *Helicobacter pylori*, tabagismo e histórico familiar (MOTA et al., 2009) .

A acetilcolina (neurotransmissor parassimpático vagal) estimula a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas, de ácido clorídrico pelas células parietais e de muco pelas células secretoras da mucosa. A gastrina e a histamina também estimulam acentuadamente a secreção de ácido pelas células parietais. Já as prostaglandinas, produzidas localmente, estimulam a secreção de muco e bicarbonato. Os íons bicarbonatos secretados agem juntamente com o muco

protegendo a mucosa contra o suco gástrico. Caso haja distúrbios nessas funções secretoras pode-se gerar a úlcera (GUYTON, HALL, 2011; RANG et al., 2012).

O tratamento farmacológico está relacionado com a utilização de medicamentos que agem por algum dos seguintes mecanismos: a) os inibidores da bomba de prótons H^+/K^+ ATPase: são os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, entre outros); b) os antagonistas dos receptores de H_2 : inibem a secreção ácida por competir com a histamina pelos receptores H_2 nas células parietais (ranitidina, cimetidina, nizatidina, famotidina); c) os antiácidos: atuam neutralizando o ácido gástrico, sendo considerados adjuvantes no tratamento das úlceras (sais de magnésio e de alumínio); d) os citoprotetores: protegem a mucosa gástrica (quelato de bismuto, sulcrafato, carbenoxolona, misoprostol) (RANG et al., 2012).

No entanto, a maior parte destes fármacos estão associados com efeitos secundários indesejados (SHIRODE et al., 2008), além de haver uma grande proporção nos casos de recorrência da úlcera quando o tratamento é interrompido (KATSURA et al., 1997). Estudos afirmam que o uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons como, por exemplo, o omeprazol, pode levar à diminuição na absorção da vitamina B12, importante para o desenvolvimento hormonal e para a formação dos glóbulos vermelhos (hemácias). Clinicamente os efeitos causados pelo déficit da vitamina B12 podem se manifestar como demência, problemas neurológicos, anemia e outras complicações, às vezes irreversíveis (LAM et al., 2013).

Diante do exposto, uma alternativa para o tratamento com fármacos sintéticos seria a utilização de derivados de drogas vegetais. Diversas substâncias de origem vegetal, entre elas, flavonoides, alcaloides e triterpenos têm apresentado atividade antiúlcera (NASCIMENTO et al., 2015; BABU et al, 2010; JORGE et al., 2004; HIRUMA-LIMA et al, 1999).

1.5 Atividade citotóxica

A busca por substâncias com atividade anticancerígena é destacada como uma das prioridades da química medicinal. No entanto, a descoberta de substâncias antitumorais seletivas para as células afetadas permanece como um objeto elusivo na pesquisa do câncer. Consequentemente, novas abordagens são necessárias

para a busca de compostos a serem testados como drogas anticancerígenas (CRAGG et al., 2014; PISCO et al., 2006).

Os alcaloides da vinca, vimblastina e vincristina, extraídos de *Catharanthus roseus*, por exemplo, foram descobertos e desenvolvidos para o tratamento de cânceres, atuando como eficazes agentes quimioterápicos. Outros compostos bioativos, derivados do metabolismo secundário das plantas, também foram isolados como líderes promissores para o desenvolvimento de drogas anticânceres como, por exemplo, etoposida, taxanos (paclitaxel, docetaxel), campotecina e glicocalcoides (CRAGG, et al., 2009; GUERRA, NODARI, 2004, CHAM, 1994).

Estudos a cerca da atividade antitumoral de extratos e substâncias isoladas a partir de produtos naturais têm se destacado na literatura. Atualmente há um grande número de compostos interessantes provenientes de produtos naturais que estão sendo investigadas para a atividade citotóxica (CRAGG et al., 2014; MARTIN et al., 2013). Até mesmo compostos ativos isolados, testados e utilizados para tratamento de outras enfermidades, têm sido triados para a atividade anticâncer, sendo essa estratégia denominada *The drug repurposing strategy* (CRAGG et al., 2014; NEWMAN et al. 2002).

“Panaceia” é popularmente utilizada como antitumoral podendo ser uma espécie potencial na produção de compostos que atuem nessa atividade.

1.6 Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é a condição clínica mais frequente da próstata a partir da sexta década de vida, sendo a neoplasia benigna mais comum entre os homens. Devido ao aumento da expectativa de vida, a HPB tem sido cada vez mais identificada. Estima-se que um em cada dez homens no Brasil desenvolverá um quadro histológico de HPB ou carcinoma prostático (SAÚDE DA PROSTATA, 2015; CARDOSO et al., 2000).

Em um indivíduo normal, a próstata apresenta dois componentes: o epitélio glandular arranjado em ácinos e ductos, e o estroma formado principalmente por fibras musculares lisas associadas a tecido conjuntivo, com marcante presença de fibras colágenas e elásticas, fibroblastos, vasos sanguíneos e linfáticos (DEERING et al., 1994; BARSTCH et al., 1979; McNEAL, 1978). No entanto, não se sabe ao

certo se o principal elemento envolvido no aumento da próstata é de origem epitelial (ductos ou alvéolos prostáticos) ou da proliferação de células do estroma.

O crescimento tumoral benigno na HPB resulta na formação de arranjo nodular (BILLIS, 1997). Essa condição histológica da próstata é frequentemente associada à obstrução da uretra que se associa a sintomas do trato urinário inferior, como, por exemplo, fluxo urinário baixo, urgência em urinar, esvaziamento vesical incompleto, noctúria, entre outros que afetam a qualidade de vida dos pacientes (FRANCO-SALINAS et al., 2010).

A avaliação inicial da HPB deve ser feita em todos os pacientes com sintomas sugestivos de obstrução urinária. Os critérios obrigatórios para o diagnóstico são: história clínica compatível com HPB, quantificação dos sintomas por meio do “International Prostate Symptom Score” (IPSS) e pela avaliação do “Quality of Life” (QoL), exame físico abdominal e toque retal e análise do “Prostate Specific Antigen” (PSA) (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, 2003).

O tratamento para os pacientes portadores de HPB visa o alívio dos sintomas do trato urinário, em especial os sintomas obstrutivos. O tratamento inicial, na maioria dos pacientes, é realizado com drogas bloqueadoras dos receptores α_1 -adrenérgicos, que objetivam reduzir o tônus muscular da próstata (atuam sobre o músculo liso (estroma) – componente hidrodinâmico). Outra classe de medicamentos utilizada são os inibidores da 5-alfa-redutase, que tem como objetivo reduzir o volume prostático (atuam sobre a glândula – componente mecânico). O tratamento cirúrgico representa a forma de abordagem quando ocorre falha do tratamento clínico ou quando estiverem presentes complicações relevantes da HPB (LEPOR, 2006; EMBERTON et al., 2003; GORMELY et al., 1992).

Solanum cernuum é popularmente utilizada para prevenção e tratamento da HPB. No entanto, não há nenhum relato na literatura comprovando tal efeito por essa espécie. Sendo assim, selecionamos cultura primária de HPB para testarmos tal atividade.

1.7 Angiogênese

Angiogênese é a formação de novos vasos capilares a partir de células endoteliais. Sua ocorrência é essencial para o crescimento de tumores e para a formação de metástase (FOLKMAN, 1971).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um polipeptídeo ligante de heparina derivado de plaquetas, que atua como um agente mitógeno específico para as células endoteliais, possuindo importante papel na regulação da angiogênese tumoral (ZHU et al., 2009; WALTENBERGER, 2009). O VEGF estimula todos os aspectos da função endotelial como proliferação, migração, produção de óxido nítrico, permeabilidade de células endoteliais, além de proteger o endotélio da apoptose (ABDOLLAHI et al., 2003).

Inibidores da angiogênese têm sido desenvolvidos para atingir as células endoteliais e bloquear a angiogênese do tumor, uma vez que essas células são menos propensas a acumular mutações que lhes permitiriam desenvolver resistência aos medicamentos (FOLKMAN, 1995). Os inibidores da angiogênese são divididos em duas classes: diretos e indiretos. Os primeiros atuam impedindo as células endoteliais de responder a vários estímulos através do bloqueio da expressão ou da ativação dos receptores dos fatores pró angiogênicos nessas células, bloqueando-os. Como, por exemplo, pode-se citar o receptor para VEGF. Os inibidores indiretos interferem na comunicação pró angiogênica entre as células tumorais e as células endoteliais. Tal efeito inibitório indireto pode ocorrer por inibição da expressão de fatores angiogênicos como o VEGF no tumor, entre outros (FOLKMAN, 2005).

A endostatina, um fragmento C-terminal do colágeno XVIII, localizada na matriz subendotelial de vasos sanguíneos (CHANG et al., 1999) é um potente inibidor direto endógeno da angiogênese podendo induzir a apoptose tanto nas células endoteliais vasculares quanto nas tumorais (O'REILLY et al., 1997; SCHMIDT et al., 2004). É, portanto, considerada uma substância antitumoral que exerce seus efeitos através da inibição da vascularização e do suprimento sanguíneo nos tecidos neoplásicos. As ações da endostatina têm sido verificadas em diversos tumores sólidos como bexiga e próstata (KIKUCHI et al., 2004; TATYANA et al., 2007).

A invasão tecidual e a angiogênese são processos diferentes, porém, estão intimamente relacionados e exigem a degradação da matriz extracelular e da membrana basal através de proteases (FOLKMAN et al., 1989). A cooperação de metaloproteinases (MMPs) na degradação da membrana basal do endotélio vascular e matriz extracelular cria uma passagem por estas barreiras físicas para a formação de novos capilares, assim como contribui para a invasão das células tumorais e

metástase (KLEINER, STELER-STEVENSON, 1999). As MMPs são ativadas por pró-enzimas, hipóxia e acidose e através da degradação da matriz extracelular liberam fatores pró-angiogênicos (RUNDHAUG, 2005).

De forma simplificada, podemos dizer que a angiogênese é um processo de várias etapas que envolvem o desequilíbrio de fatores pró e anti angiogênicos, bem como interações com a matriz extracelular. Compostos que atuam na inibição da angiogênese podem ser considerados importantes agentes inibidores da proliferação do câncer.

1.8 Atividade antimicrobiana

Entre as ações terapêuticas das plantas medicinais, a pesquisa por atividade antimicrobiana têm se destacado frente às altas taxas de mortalidade existentes e a resistência dos micro-organismos aos antimicrobianos (PINTO, 2010; ANTHONY et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2008). As plantas são de grande interesse científico devido à possibilidade de empregá-las como fitofármacos, proporcionando grandes chances de se obter protótipos devido a sua diversidade de constituintes (CRAGG et al., 2014; SILVA et al., 2007).

Como em outras áreas de descoberta de fármacos, há duas fontes de antibióticos: produtos naturais e compostos sintéticos. Antibióticos provenientes de fontes naturais geralmente têm complexas estruturas com grupos funcionais bem destacados, possibilitam o máximo de interações moleculares com o alvo e muitas vezes atuam de forma seletiva nos patógenos não sendo tóxico para o hospedeiro. Por outro lado, antibióticos de origem sintética têm contribuído de forma menos significativa como fonte de protótipo, podendo-se citar as sulfonamidas, quinolonas e oxazolidinonas (TAKAHASHI et al., 2008; SINGH, BARRET, 2006).

Os trabalhos publicados na literatura sobre determinação da atividade antimicrobiana de plantas medicinais são focados na utilização de extratos vegetais (FARJANA et al. 2014; RODINO et al., 2014), óleos essenciais (DIVYA et al., 2014) ou compostos isolados, como alcaloides (SINGH, SHARMA, 2013), flavonoides (AKHAVAN et al.; 2015; OMOSA et al., 2014), lactonas sesquiterpênicas (LIN et al., 2003), diterpeno (OMOSA et al., 2014; EL-SEEDI et al., 2002), triterpenos (KATERERE et al., 2003), entre outros.

Estima-se que 60% dos antitumorais e antimicrobianos que estão no mercado, ou sob triagem clínica, sejam de origem natural (YAN et al., 2013; NEWMAN, CRAGG, 2012).

A espécie *S. cernuum* é popularmente utilizada para o tratamento da gonorreia e não há artigos na literatura para confirmação de tal atividade.

1.9 Secagem por *spray dryer*

A secagem por *spray dryer*, também conhecida como secagem por aspersão, nebulização ou atomização; é amplamente utilizada em processos produtivos na obtenção de produtos para consumo humano, como alimentos, cosméticos e principalmente farmacêuticos, pois, de maneira geral, confere maior estabilidade ao material, além de diminuir o crescimento de micro-organismos, assim como a degradação física e química das substâncias. Isto ocorre, pois os produtos secos possuem baixa umidade, o que diminui os riscos de contaminação (MASTERS, 1991; CAL, SOLLOHUB, 2010).

A técnica de secagem por *spray dryer* consiste em bombear a amostra para dentro da câmara de secagem onde será aspergida em gotículas. Dentro da câmara, as gotículas formadas entram em contato com ar quente e seco o qual é capaz de absorver toda umidade dando origem ao pó que é arrastado da câmara para um sistema coletor (Figura 4). A secagem ocorre rapidamente devido à sua grande superfície de contato com o ar quente e seco, ocorrendo em poucos minutos (OLIVEIRA, PETROVICK, 2010). Tal técnica é extremamente rápida, permitindo um baixo tempo de contato dos materiais com o ar quente, pois em questões de segundos, já é possível obter o produto seco. Assim, é possível utilizá-la para materiais termosensíveis, como materiais de origem biológica, entre eles extratos e produtos oriundos de plantas (FREITAS et al., 2010).



Figura 4. *Spray dryer* de escala laboratorial modelo LM MSD 0.5 (Labmaq do Brasil Ltda., Brasil): 1) chave geral 2) controle do aquecimento; 3) controle de bombeamento de líquido; 4) câmara de secagem; 5) separador de pó; 6) indicador de temperatura de saída; 7) frasco coletor (LABMAQ, 2003).

Apesar de simples, a secagem por *spray dryer* é influenciada por diversas variáveis que afetam diretamente a qualidade do produto obtido. As variáveis existentes podem estar relacionadas ao produto de entrada como viscosidade, tensão superficial, presença ou não de excipiente e seu tipo, concentração da amostra, o tipo de solvente da amostra. Além disso, existem as variáveis do equipamento que podem influenciar tanto a qualidade do produto final quanto a qualidade do processo, entre elas destaca-se a temperatura de saída e de entrada do ar de secagem, a vazão da amostra que entra na câmara de secagem, o tipo de bico atomizador e a vazão do gás de secagem (OLIVEIRA, PETROVICK, 2010; LIST, SCHMIDT, 1989).

O uso de aditivos de secagem (excipientes) é uma prática comum podendo ser utilizados diversos tipos, como por exemplo, amidos, açúcares (maltodextrina e lactose), polióis (sorbitol e manitol), celulose, dióxido de silício coloidal, para a

secagem de extratos vegetais. A seleção e o uso adequado de adjuvantes é uma fase de fundamental importância visto que determina a estabilidade e a qualidade dos mesmos, podendo inclusive afetar as características de biodisponibilidade do pó obtido (COUTO et al., 2011; OLIVEIRA, PETROVICK, 2010).

1.9.1 Planejamentos experimentais

Os planejamentos fatoriais são ferramentas valiosas quando se pretende estudar muitas variáveis (fatores) de um processo, pois permite a obtenção de um grande número de informações utilizando menor número de experimentos. Assim, antes de iniciar uma pesquisa, deve-se analisar cuidadosamente as variáveis escolhidas, principalmente, quando o objeto de estudo são processos nos quais se pretende fazer um aumento de escala (FERREIRA et al, 2007; PERALTA-ZAMORA et al., 2005).

Há planejamentos fatoriais multivariáveis que estudam diversos fatores simultaneamente e os planejamentos univariáveis que estuda uma variável por vez mantendo as outras fixas. O método multivariado apresenta vantagens como, por exemplo, menor tempo requerido para análise e possibilidade de avaliação das interações entre as variáveis, fato este de grande importância, pois muitas vezes a combinação entre as variáveis é que gera os melhores resultados (PERALTA-ZAMORA et al., 2005).

O planejamento experimental multivariável é muito utilizado quando há diversos fatores a serem estudados e, principalmente, para triagem dos fatores com o objetivo de verificar qual deles possui maior impacto na resposta. Tal planejamento possibilita reduzir o número de fatores a serem investigados nos próximos planejamentos (MYERS, 2003; LI, 2003).

Dentro dos planejamentos fatoriais alguns conceitos são importantes:

- ✓ Fator: pode ser entendido como cada variável do processo ou do estudo.
- ✓ Nível: é definido como as condições de trabalho dos fatores, geralmente é classificado como nível alto (+1); nível médio (0) e nível baixo (-1).
- ✓ Resposta: característica do processo que quer ser analisada em função dos fatores.
- ✓ Modelo estatístico: equação gerada através dos efeitos de cada fator na resposta.

Os planejamentos são representados por uma notação exponencial (X^n), onde a base, X , indica o número de níveis em estudo e o expoente, n , o número de fatores a serem estudados (MACHADO, 2011).

A escolha do tipo de planejamento que melhor se adapta às condições experimentais do estudo é um fator muito importante. O planejamento do tipo Box-Behnken é bastante indicado quando se quer utilizar uma metodologia de superfície de resposta num estudo de três fatores em três níveis (BOX et al., 1978). Este planejamento possui características estatísticas desejáveis com apenas uma fração do total de ensaios requeridos em um planejamento fatorial completo de três níveis. Os níveis de seus fatores se encontram no meio das arestas e no centro quando se observa sua representação gráfica sendo que a geometria deste planejamento sugere o formato de uma esfera dentro da região experimental, como esquematizado no cubo da Figura 5 (NIST/ SEMATECH, 2014; MYERS, 2003)

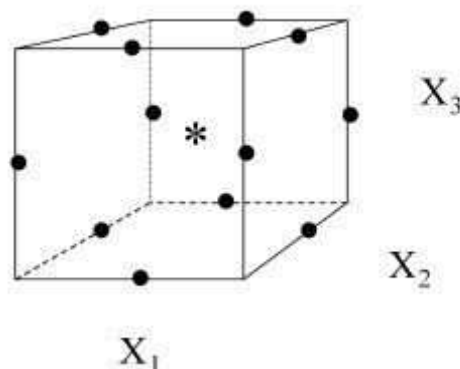


Figura 5. Esquema gráfico do planejamento Box-Behnken com três variáveis e ponto central (MYERS, 2003).

Na metodologia de superfície de resposta, quando se trabalha com três níveis pode se obter regressões com termos quadráticos e, além disto, para cada efeito existe um componente linear e um quadrático, possibilitando uma maior área e componentes de análise (BOX et al., 1978).

Os planejamentos experimentais como o Box-Behnken possuem grandes vantagens: podem determinar qual fator influencia mais em uma determinada resposta e dizer quais são as possíveis interações entre os fatores. É possível obter tais respostas com um número reduzido de experimentos e com menor tempo de análise.

1.9.2 Desejabilidade

Quando se tem um processo que possui múltiplas respostas e que cada uma tem sua influência na qualidade final, tal processo pode ser otimizado pelo método da função de desejabilidade (NIST/ SEMATECH, 2014).

Derringer e Suich (1980) propuseram um dos mais conhecidos métodos de função desejabilidade onde se obtém uma desejabilidade global utilizando a média geométrica das respostas normalizadas, conforme demonstrado na Equação 1:

$$D = [d_1 \cdot (y_1) \cdot d_2 \cdot (y_2) \cdot d_3 \cdot (y_3) \cdot d_4 \cdot (y_4) \cdot \dots \cdot d_n \cdot (y_n)]^{1/n} \quad \text{Equação 1}$$

Sendo 'n' o número de respostas do sistema.

Ainda, para refletir a possível diferença de importância de cada resposta, a qual é estabelecida pelo pesquisador, atribuem-se pesos relativos para cada resposta variando-se de 0, para a menor importância, até 1 para a máxima importância, e quanto mais perto de 1, melhor.

Existem diferentes tipos de função de desejabilidade. A classificação é feita baseada no objetivo da resposta, a minimização, a maximização ou atingir um determinado valor alvo. Para cada objetivo, precisa-se definir o alvo e/ou o limite inferior e superior. Exemplo, na minimização determina-se um valor alvo, assim respostas abaixo deste valor possuem um y próximo de 1, respostas acima deste valor ficam próximas de zero, ou seja, não desejável, pois neste tipo quanto menor o valor, mais desejável é a resposta.

A idéia básica da função de desejabilidade é transformar múltiplos problemas em um único, através de transformações matemáticas, facilitando a resolução da situação.

Os extratos secos de plantas têm sido desenvolvidos e estudados com a finalidade de padronização dos teores de marcadores e/ou substâncias ativas e para se obter estabilidade físico-química e microbiológica (VEHRING et al., 2007).

Considerando que *S. cernuum* é amplamente utilizada na medicina popular e que há poucos trabalhos corroborando tais usos, propomos, a partir da obtenção de diferentes extratos, frações e compostos isolados das folhas avaliar as atividades gastroprotetora, antimicrobiana e citotóxica relatadas na medicina popular para essa espécie. Objetivamos também, a partir do extrato líquido hidroetanólico, estudar e

otimizar o processo de secagem para obtenção do extrato seco das folhas de *S. cernuum* por *spray dryer* visando uma futura padronização do extrato e produção em escala industrial.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados pode-se concluir que:

A partir dos diversos fracionamentos do extrato hidroetanólico foram isolados e identificados quatro compostos presentes nas folhas de *S. cernuum*: ácido trans-isoferulico, cernumidina, quercitrina e afzelina.

Da fração em heptano, obtida da partição do extrato em acetato de etila das folhas de *S. cernuum*, foram isolados dois compostos: o esteroide β -sitosterol e o triterpeno friedelina.

O teor de constituintes isolados presentes no extrato ESC foram: 1,5% de ácido trans-isoferulico, 4,8% de cernumidina; 1,3% de quercitrina e 1,6% de afzelina.

Não foi possível obter óleo das folhas de *S. cernuum*. Porém, o hidrolato foi particionado em diclorometano e sua composição determinada por CG/EM.

Os tricomas de *S. cernuum* são majoritariamente estrelados do tipo tectores.

Nos ensaios antimicrobianos realizados, apenas as frações FHex, FDCM e Faq apresentaram atividade frente a algumas linhagens de micro-organismos em diferentes concentrações.

No ensaio do XTT a fração diclorometânica (FDCM) e o composto friedelina foram seletivos para as células MCF-7 na concentração de 16,6 e 124,9 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

O extrato hidroetanólico das folhas de *S. cernuum* (ESC) apresentou atividade gastroprotetora nos ensaios de indução de úlcera por etanol/HCl e por anti-inflamatório não esteroideal (AINE), além de apresentar efeito curativo, na dose de 250 mg/kg, no ensaio de úlcera crônica induzida por ácido acético.

Os compostos isolados, exceto o alcaloide cernumidina, apresentaram atividade gastroprotetora pelo ensaio de indução de úlcera por etanol/HCl na dose de 30 mg/kg.

Na avaliação de pH, pelo ensaio de ligadura de piloro, todos os grupos tratados com extrato não apresentaram diminuição da acidez estomacal. Porém, houve diminuição da concentração de íons hidrogênio ($[\text{H}^+]$ mEq.g⁻¹/L) na secreção gástrica nos grupos tratados com o extrato ESC. Observou-se, ainda, que não houve aumento na produção de muco na mucosa gástrica dos grupos tratados com o extrato ESC.

A avaliação da ação gastroprotetora por inibição da enzima iNOS e alquilação de grupos sulfidrilas permitiu inferir que na atividade gastroprotetora do extrato podem estar envolvidos o óxido nítrico e grupos sulfidrilas.

No ensaio de proliferação celular em cultura primária de músculo liso de HPB houve inibição o crescimento celular em 60% para o extrato ESC na concentração de 3 mg/mL e de 62% para o alcaloide cernumidina na concentração de 1 mg/mL ($3,3 \times 10^{-6}$ M) após 96 h de exposição. Com o intuito de avaliar o potencial efeito indutor de apoptose, foi realizado também o ensaio de anexina por citometria de fluxo. Tanto para o extrato ESC como para o alcaloide cernumidina observou-se que a morte ocorreu mais por apoptose. Apenas para o alcaloide, na concentração de 1 mg/mL, houve significativa morte por necrose.

O ensaio de inibição da angiogênese, realizado em células HUVEC, demonstrou que a fração FBUOH (50 µg/mL) e o alcaloide cernumidina (50 µg/mL; 160 nM) inibiram a formação de vasos endoteliais em 62,75% e 77,73%, respectivamente.

Na secagem do extrato por *spray dryer* o rendimento, a densidade aparente, a densidade compacta, o tamanho das partículas (D_{50}) e o teor sofrem influência de algum dos fatores avaliados: temperatura, vazão e porcentagem de adjuvante, linearmente ou na forma quadrática.

Na otimização da secagem por *spray dryer* utilizando a função desejabilidade observou-se a proximidade dos valores preditos para rendimento do pó e teor de cernumidina com os valores reais, evidenciando a confiabilidade desse método matemático.

Os resultados obtidos neste trabalho abrem novas perspectivas para o estudo do potencial de *S. cernuum* com vistas ao desenvolvimento de novos fitoterápicos.

6 REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI, A.; LIPSON, K.E.; SCKELL, A.; ZIEHER, H.; KLENKE, F.; POERSCHKE, D. Combined therapy with direct and indirect angiogenesis inhibition results in enhanced antiangiogenic and antitumor effects. **Cancer Research**. v. 63, p. 8890-8898, 2003.

ADENLEA, A.A.; STEVENS, C.; BRIDGEWATER, P. Global conservation and management of biodiversity in developing countries: An opportunity for a new approach. **Environmental Science & Policy**. v. 45, p. 104-108, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia de Estabilidade de produtos Cosméticos, 1ª ed. Brasília. 2004.

AGRAWAL, P.K. **Carbon-13 NMR of flavonoids**. 1 ed. The Netherlands, Elsevier, p. 336-337, 1989.

AKHAVAN, M.; JAHANGIRI, S.; SHAFAGHAT, A. Studies on the antioxidant and antimicrobial activity and flavonoid derivatives from the fruit of *Trigonostadium brachytaenium* (Boiss.) **Industrial Crops and Products**. v. 63, p. 114-118, 2015.

AKIHISA, T.; KIMURA, Y.; TAMURA, T. Cycloartane triterpenes from the fruit peel of *Musa sapientum*. **Phytochemistry**. v. 47, p. 1107-1110, 1986.

ALESSANDRI, A.L.; SOUSA, L.P.; LUCAS, C.D.; ROSSI, A.G.; PINHO, V.; TEIXEIRA, M.M. Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 139, n. 2, p. 189-212, 2013.

ALLEN, A.; FLEMSTROM, G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. **American Journal of Physiology Cell Physiology**. v. 288, p.1-19, 2005.

ALLKANJARI, O.; VITALONE, A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? **Life Sciences**. v. 126, p. 42-56, 2015.

ALIGIANNIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINOU, I.B. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two origanum species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 49, p. 4168-4170, 2001.

ALMANÇA, C.C.J.; SALDANHA, S.V.; SOUSA, D.R.; TRIVILIN, L.O.; NUNES, L.C.; PORFÍRIO, L.C.; MARINHO, B.G. Toxicological evaluation of acute and sub-chronic ingestion of hydroalcoholic extract of *Solanum cernuum* Vell. in mice. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 138, p. 508-512, 2011.

AMERI, M.; MAA, Y.-F. Spray Drying of Biopharmaceuticals: stability and process considerations. **Drying Technology**. v. 24, p. 763-768, 2006.

AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION (AUA). Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. **The Journal of Urology**. v. 170, p. 530-547, 2003.

ALVES, T.M.A.; MARENGO, S.; MACHADO, C.; CALDEIRA, R.; CARVALHO, O.; ISAIAS, R.M.S.; STEHMANN, J.R.; ZANI, C. Morphological, anatomical, macro and micromolecular markers for *Solanum cernuum* identification. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 17, p. 542-548, 2007.

ALVES, T.M.A.; LABANCA, L.; STEHMANN, J.R.; ZANI, C.L. Chemical constituents of the water calyx of *Solanum cernuum*. Brief Communications. **Chemistry of Natural Compounds**. v. 42, n. 3, p. 345-346, 2006.

ANDERSEN, O.M., MARKHAM, K.R. **Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications**. Taylor & Francis: Flórida. 2006.

ANDRADE, S. F. DE; LEMOS, M.; COMUNELLO, E.; NOLDIN, V. F.; CECHINEL-FILHO, V.; NIERO, R. Evaluation of the antiulcerogenic activity of *Maytenus robusta* (Celastraceae) in different experimental ulcer models. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 113, n. 2, p. 252-257, 2007.

ANTHONY, T.; RAJESH, T.; KAYALVIZHI, N.; GUNASEKARAN, P. Influence of medium components and fermentation conditions on the production of bacteriocin(s) by *Bacillus licheniformis* AnBa9. **Bioresource Technology**. v. 100, n. 2, p. 872-877, 2009.

ANTONISAMY, P.; DURAIPANDIYAN, V.; ARAVINTHAN, A.; AL-DHABI, N.A.; IGNACIMUTHU, S.; CHOI, K.C.; KIM, J.H. Protective effects of friedelin isolated from *Azima tetraantha* Lam. against ethanol-induced gastric ulcer in rats and possible underlying mechanisms. **European Journal of Pharmacology**. v. 750, p. 167-175, 2015.

ARAUJO, C.E.P.; RODRIGUES, R.F.O.; OLIVEIRA, F.; SCHREINER, L. Análise preliminar da atividade antiulcerogênica do extrato hidroetanólico de *Solanum cernuum* Vell. **Acta Farmaceutica Bonaerense**. v. 21, p. 283-286, 2002.

ARAUJO, R. R.; TEIXEIRA, C.C.C.; FREITAS, L.A.P. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid feed. **Drying Technology**. v. 28, n. 3, p. 412-421, 2010.

ARRIETA, J.; BENITEZ, J.; FLORES, E.; CASTILLO, C.; NAVARRETE, A. Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of *Amphipterygium adstringens*; role of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide and capsaicinsensitive neurons. **Planta Medica**. v. 69, p. 905-909, 2003.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.

AVILA, J.R.; LASTRA, A.D.L.; MARTIN, M.J.; MOTILVA, V.; LUQUE, I.; DELGADO, D.; ESTEBAN, J.; HERRERIAS, J. Role of endogenous sulphhydryls and neutrophil infiltration in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by piroxicam in rats. **Inflammation Research**. v. 45, p. 83-88, 1996.

BABU, T.H.; MANJULATHA, K.; KUMAR, G.S.; HYMAVATHI, A.; TIWARI, A.K.; PUROHIT, M.; RAO, J.M.; BABU, K.S. Gastroprotective flavonoid constituents from *Oroxylum indicum* Vent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 20, n 1, p. 117-120, 2010.

BAGGIO, C.H.; DE MARTINI-OTOFUJI, G.; SOUZA, W.M.; DE MORAES SANTOS, C.A.; TORRES, L.M.; RIECK, L.; DE ANDRADE MARQUES, M.C.; MESIA-VELA, S. Gastroprotective mechanisms of indole alkaloids from *Himatanthus lancifolius*. **Planta Medica**. v. 71, p.733-738, 2005.

BARNABAS, C.G.G.; NAGARAJAN, S. Chemical and pharmacological studies on the leaves of *Solanum melongena*. **Fitoterapia**. v. 60, p. 77-78, 1989.

BARSTCH, G.; MULLER, H.R.; OBERHOLZER, M.; ROHR, H.P. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia. **Journal of Urology**. v. 122, p. 487-491, 1979.

BARROS, M. P. DE; LEMOS, M.; MAISTRO, E. L.; LEITE, M. F.; SOUSA, J. P. B.; BASTOS, J. K.; ANDRADE, S. F. DE. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, n. 3, p. 372-377, 2008.

BATISTA, L.M.; DE ALMEIDA, A.B.; LIMA, G.R.; FALCÃO, H.S.; MAGRI, L.P.; LUIZ-FERREIRA, A.; DOS SANTOS, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A.; VILEGAS, W.; BRITO, A.R. Gastroprotective effects (in rodents) of a flavonoid rich fraction obtained from *Syngonanthus macrolepsis*. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 66, n. 3, p. 445-452, 2014.

BRAS, M.; QUEENAN, B.; SUSIN, S. A. Programmed cell death via mitochondria: different modes of dying. **Biochemistry**. v. 70, n. 2, p. 231-239, 2005.

BEIL, W.; BIRKHOLZ, C.; SEWING, K.F. Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and *Helicobacter pylori* growth. **Arzneimittel Forschung - Drug Research**. v. 45, p. 697-700, 1995.

BERLINCK, R.G.S.; TRINDADE-SILVA, A.E.; SANTOS, M.F.C. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. **Natural Product Reports**. v. 29, n. 12, p. 1369-1484, 2012.

BILLIS, A. **Uropatologia da Próstata**. 1ª Ed. Goiânia: UFG. 1997.

BLANKEMEYER, J.T.; MCWILLIAMS, M.L.; RAYBURN, J.R.; WEISSENBERG, M.; FRIEDMAN, M. Developmental toxicology of solamargine and solasonine glycoalkaloids in frog embryos. **Food and Chemical Toxicology**. v. 36, p. 383-389, 1998.

BOLZANI, V.S.; GUNATILAKA, A.A.; KINGSTON, D.G.I. Bioactive guanidine alkaloids from *Pterogyne nitens*. **Journal of Natural Products**. v. 58, n. 11, p.1683-1688, 1995.

BORRELLI, F.; IZZO, A.A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytotherapy Research**. v. 14, n. 8, p. 581-591, 2000.

BOUJRAD, H.; GUBKINA O.; ROBERT N.; KRANTIC S.; SUSIN S. A. AIF-Mediated Programmed Necrosis: A Highly Regulated Way to Die. **Cell Cycle**. v. 6, n. 21, p. 2612-2619, 2007.

BOUZADA, M.L.M.; FABRI, R.L.; NOGUEIRA, M.; KONNO, T.U.P., DUARTE, G.G.; SCIO, E. Antibacterial, cytotoxic and phytochemical screening of some traditional medicinal plants in Brazil. **Pharmaceutical Biology**. v. 47, p. 44-52, 2009.

BOX, M.; HUNTER, W.G; HUNTER, J.S. **Statistics for experiments**. New York. 1978.

BOZETO, J.M.S. **Efeito antitumoral, genotóxico e mutagênico de nitensidina A em camundongos nude BALB/c com implante tumoral xenográfico de células imortalizadas com HPV-16 (SiHa)**. 2011. 120 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

BRASIL. Congresso. Senado. Resolução nº 14, de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, resolução nº 14, de 2010. **Coleção de leis da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, março. 2010.

BRAS, M.; QUEENAN, B.; SUSIN, S. A. Programmed cell death via mitochondria: different modes of dying. **Biochemistry**. v. 70, n. 2, p. 231-239, 2005.

CAL, K.; SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 99, p. 575-586, 2010.

CARDOSO, I.C.R.A.; BENFICA, M.G.A.; CHAMONE, C.B.; CASTRO, G.F.; PEIXOTO, K.B. Utilização do antígeno prostático específico (PSA livre/total) como indicador tumoral no diagnóstico de câncer de próstata e hiperplasia benigna prostática. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 32, n. 1, p. 3-6, 2000.

CARDOZO, K.H.M.; GUARATINI, T.; BARROS, M.P.; FALCÃO, V.R.; TONON, A.P.; LOPES, N.P.; CAMPOS, S.; TORRES, M.A.; SOUZA, A.O.; COLEPICCOLO, P.; PINTO, E. Metabolites from algae with economical impact. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Parte C. v. 146, v. 60-78, 2007.

CHAM, B.E.; GILLIVER, M.; WILSON, L. Antitumor effects of glycoalkaloids isolated from *Solanum sodomaeum*. **Planta Medica**. v. 53, p. 34-36, 1987.

CHAM, B.E. Solasodine glycosides as anti-cancer agents: Pre-clinical and clinical studies. **Journal of Pharmacology**. v. 9, p.113-118, 1994.

CHAM, B.E.; CHASE, T.R. Solasodine rhamnosyl glycosides cause apoptosis in cancer cells. Do they also prime the immune system resulting in long-term protection against cancer? **Planta Medica**. v.78, p. 349-353, 2012.

CHANG, Z.; CHOON, A.; FRIEDL, A. Endostatin binds to blood vessels *in situ* independent of heparin sulfate and does not compete for fibroblast growth factor-2-binding. **American Journal of Pathology**. v. 155, p. 71-76, 1999.

CLSI. Clinical Laboratory Standards Institute (2006) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 7th ed. Approved standard M7–A7. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne.

COLOMBARI, R.R. **Aplicação de delineamento de experimentos para o processo de solda a projeção**. 2004. 106 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção). Faculdade de Engenharia de Produção. Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2004.

CORNE, S.J.; MORRISSEY, S.M.; WOODS, R.J. Proceedings: A method for the quantitative estimation of gastric barrier muçus. **Journal of Physiology**. v. 242, n. 2, p.116-117, 1974.

CORRÊA, M.P. Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. Imprensa Nacional: Rio de Janeiro. 1984.

COUTO, R.O.; ARAÚJO, R.R.; TACON, L.A.; CONCEIÇÃO, E.C.; BARA, M.T.F.; PAULA, J.R.; FREITAS, L.A.P. Development of a phytopharmaceutical intermediate product via *spray drying*. **Drying Technology**. v. 29, p. 709-718, 2011.

CRAGG, G. M.; GROTHAUS, P. G.; NEWMAN, D. J. New horizons for old drugs and drug leads. **Journal of Natural Products**. v. 77, n. 3, p. 703-723, 2014.

CRAGG, G. M.; GROTHAUS, P. G.; NEWMAN, D. J. Impact of natural products on developing New Anti-Cancer Agents. **Chemical Reviews**. v. 109, p. 3012-3043, 2009.

CROFFORD, L.J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. **The Journal of Rheumatology**. v. 24, p. 15-19, 1997.

CRYER, B. NSAID gastrointestinal toxicity. **Current Opinion in Gastroenterology**. v. 16, n. 6, p. 495-502, 2000.

CRYER, B.; DUBOIS, A. The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase. A review. **Prostaglandins**. v. 56, p. 341-361, 1998.

DAUNTER, B.; CHAM, B.E. Solasodine glycosides. *In vitro* preferential cytotoxicity for human cancer cells. **Cancer Letters**. v. 55, p. 209-220, 1990.

DEERING, R.E.; CHOONGKITTAWORN, M.; BIGLER, S.A.; ARAMBURU, E.; KING, J.; BRAWER, M.K. Morphometric quantitation of stroma in human benign prostatic hyperplasia. **Urology**. v. 44, p. 64-70, 1994.

DERRINGER, G.; SUICH, R. Simultaneous optimization of several response variables. **Journal of Quality Technology**. v. 12, p. 214-219, 1980.

DING, X.; ZHU, F.; YANG, Y.; LI, M. Purification, antitumor activity *in vitro* of steroidal glycoalkaloids from black nightshade (*Solanum nigrum* L.). **Food Chemistry**. v. 141, p. 1181-1186, 2013.

DIVYA, K.; RAMALAKSHMI, K.; MURTHY, P.S.; RAO, L.J.M. Volatile oils from *Ferula asafoetida* varieties and their antimicrobial activity. **LWT - Food Science and Technology**. v. 59, n. 2, p. 774-779, 2014.

DOUCETTE, C.D.; HILCHIE, A.L.; LIWSKIA, R.; HOSKIN, D.W. Piperine, a dietary phytochemical, inhibits angiogenesis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 24, n. 1, p. 231-239, 2013.

DUARTE, R.A.; MELLO, E.R.; ARAKI, C.; BOLZANI, V.S.; SILVA, D. H. S.; REGASINI; L. O.; SILVA, T. G. A.; MORAIS, M. C. C. XIMENES, V. F.; SOARES, C. P. Alkaloids extracted from *Pterogyne nitens* induce apoptosis in malignant breast cell line. **Tumor Biology**. v. 31, n. 5, p. 513-522, 2010.

EDMONDS, J.M. Epidermal hair morphology in *Solanum* L. section *Solanum*. **Botanical Journal of the Linnean Society**. v. 85, p. 153-167, 1982.

ELLIS, L.M.; FIDLER, I.J. Between bedside and bench. Finding the tumor copycat. **Nature**. v. 16, n. 9, p. 974-975, 2010.

EL-SAYED, K.A.; HAMANN, M.T.; EL-RAHMAN, H.A.A.; ZAGHLOUL, A.M. New pyrrole alkaloids from *Solanum sodomaeum*. **Journal Natural Product**. v. 61, p. 848-850, 1998.

EL-SEEDI, H.R.; SATA, N.; TORSSELL, K.B.; NISHIYAMA, S. New labdene diterpenes from *Eupatorium glutinosum*. **Journal of Natural Products**. v. 65, p. 728-729, 2002.

EL-SHINNAWY, N. A.; ABD-ELMAGEID, S. A.; ALSHAILABI, E. M. A. Evaluation of antiulcer activity of indole-3-carbinol and/or omeprazole on aspirin-induced gastric ulcer in rats. **Toxicology and Industrial Health**, v. 30, n. 4, p. 357-375, 2014.

EMBERTON, M.; ANDRIOLE, G.L.; ROSETTE, J.; DJAVAN, B.; HOEFNER, K.; VELA, N.R.; NORDLING, J.; ROEHRBORN, C.; SCHULMAN, C.; TEILLAC, P.; TUBARO, A.; NICKEL, J.C. Benign prostatic hyperplasia. A progressive disease of aging men. **Urology**. v. 61, n. 2, p. 267-273, 2003.

EVANS, W.C.; SOMANABANDHU, A. Nitrogencontaining non-steroidal secondary metabolites of *Solanum*, *Cyphomandra*, *Lycianthes* and *Margaranthus*. **Phytochemistry**. v. 19, p. 2351-2356, 1980.

FARJANA, A.; ZERIN, N.; KABIR, M.D.S. Antimicrobial activity of medicinal plant leaf extracts against pathogenic bacteria. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**. v. 4, Supplement 2, p. S920-S923, 2014,

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 4 ed. Parte II. São Paulo, Atheneu, 1988.

FERREIRA, S.L.C.; BRUNS, R.E.; FERREIRA, H.S.; MATOS, G.D.; DAVID, J.M.; BRANDÃO, G. C.; SILVA, E.G.P.; PORTUGAL, L. A.; REIS, P.S.; SOUZA, A.S.; SANTOS, W.N.L. Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. **Analytica Chimica Acta**. v. 597, p. 179-186, 2007.

FOLKMAN, J. Antiangiogenesis in cancer therapy – endostatin and its mechanisms of action. **Experimental Cell Research**. v. 312, p. 594-606, 2005.

FOLKMAN J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. **Nature Medicine**. v. 1, p. 27-31, 1995.

FOLKMAN, J.; WATSON, K.; INGBER, D.; HANAHAN, D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. **Nature**. v. 339, p. 58-61, 1989.

FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. **The New England Journal of Medicine**. v. 285, p. 1182-1186, 1971.

FRANCO-SALINAS, G.; ROSETTE, J.J.M.H.C., MICHEL, M.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 49, n. 3, p. 177-188, 2010.

FREITAS, L.A.P.; ANDRADE, T.C.; TEIXEIRA, C.C.C.; TACON, L.A.; TSUKADA, M. Innovative applications of *spray drying*. In: JOSÉ, M.J.S. **Advances in chemical engineering**, Kerala, Editora: Transworld Research Network, 2010. Cap. 1, p. 1-13.

FREITAS, C.S.; BAGGIO, C.H.; FINAU, J.; ANGINONI, M.; PIZZOLATTI, M.G.; SANTOS, A.R.S.; MARQUEZ, M.C.A. Inhibition of H⁺/K⁺ ATPase in the gastroprotective effect of *Baccharis illinita* DC. **Journal of Pharmacology & Pharmacoterapeutics**. v. 60, p. 1105-1110, 2008.

FREITAS, J.C.; SATO, S.; OGATA, T.; KODAMA, M. Guanidine neurotoxins are released with the digestive fluid of crabs (*Crustacea*, Brachyura). **Toxicon**. v. 33, n. 2, p. 201-208, 1995.

GILLETA, J.P.; CALCAGNO, A.M.; VARMA, S.; MARINO, M.; GREEN, L.J.; VORA, M.I.; PATEL, C.; ORINA, J.N.; ELISEEVA, T.A.; SINGAL, V.; PADMANABHAN, R.; DAVIDSON, B.; GANAPATHI, R.; SOOD, A.K.; RUEDA, B.R.; AMBUDKAR, S.V.; GOTTESMAN, M.M. Redefining the relevance of established cancer cell lines to the

study of mechanisms of clinical anti-cancer drug resistance. **PNAS**. v. 108, n. 46, p. 18708-18713, 2011.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**. v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

GORMELY, G.J.; STONER, E.; BRUSKEWITZ, R.C. IMPERATO-MCGINLEY, J.; WAISH, P.C.; MCCONNELL, J.D.; ANDRIOLE, G.L.; GELLER, J.; BRACKEN, B.R.; TENOVER, J.S.; VAUGHAN, D.; PAPPAS, F.; TAYLOR, A.; BINKOWITZ, B.; NG, J. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. **The New England Journal of Medicine**. v. 327, n. 17, p. 1185-1191, 1992.

GRANDO, R.; ANTÔNIO, M.A.; ARAÚJO, C.E.P.; SOARES, C.; MEDEIROS, M.A.; CARVALHO, J.E.; LOURENÇO, A.M.; LOPES, L.C. Antineoplastic 31-norcycloartanones from *Solanum cernuum* Vell. **Zeitschrift für Naturforschung**. v. 63, p. 507-514, 2008.

GRASER, G.; HARTMANN, T. Biosynthesis of spermidine, a direct precursor of pyrrolizidine alkaloids in root cultures of *Senecio vulgaris* L. **Planta**. v. 211, p. 239-245, 2000.

GUERRA, M.P.; NODARI, R.O. **Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos**. In: Farmacognosia-da planta ao medicamento. 5ªed. Porto Alegre-RS. Editora: UFRGS, p. 13-25, 2004.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011. 1216 p.

HAIL J. R, N.; CARTER B. Z.; KONOPLEVA, M.; ANDREEFF, M. Apoptosis effector mechanisms: A requiem performed in different keys. **Apoptosis**. v. 11 p. 889-904, 2006.

HAMSA, T.P.; KUTTAN, G. Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and pro-inflammatory mediators both *in vivo* and *in vitro*. **European Journal of Pharmacology**. v. 649, n. 1-3, p. 64-73, 2010.

HEBERLÉ, G.; WEHRMANN, L.; PETROVICK, P. R. Caracterização do Produto Seco por aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth. (Cecropiaceae). *Acta Farmaceutica Bonaerense*. v. 19, n. 3, p. 203-210, 2000.

HIRAISHI, H.; TERANO, A.; OTA, S.; MUTOH, H.; SUGIMOTO, T.; HARADA, T.; RAZANDI, M.; IVEY, K.J. Role for mucous glycoprotein in protecting cultured rat gastric-mucosal cells against toxic oxygen metabolites. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. v. 121, p. 570-578, 1993.

HIRUMA-LIMA, C.A.; SPADARI-BRATFISCH, R.C.; GRASSI-KASSISSE, D.M.; BRITO, A.R. Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. **Planta Medica**. v. 65, n. 4, p. 325-330, 1999.

IKEDA, T.; TSUMAGARI, H.; HONBU, T.; NOHARA, T. Cytotoxic activity of steroidal glycosides from *Solanum* plants. **Biological Pharmaceutical Bulletin**. v. 26, p. 1198-1201, 2003.

JANGAM, S.V.; THORAT, B.N. Optimization of spray drying of *Ginger* extract. **Drying Technology**. v. 28, p. 1426-1434, 2010.

JAINU, M.; DEVI, C.S. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* on experimental ulcer models: possible mechanism for the inhibition of acid formation. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 104, p. 156-163, 2006.

JORGE, R.M.; LEITE, J.P.; OLIVEIRA, A.B.; TAGLIATI, C.A. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 94, n. 1, p. 93-100, 2004.

KAHRAMAN, A.; ERKASAP, N.; KOKEN, T.; SERTESER, M.; AKTEPE, F.; ERKASAP, S. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. **Toxicology**. v. 183, p. 133-142, 2003.

KATERERE, D.R.; GRAY, A.I.; NASH, R.J.; WAIGH, R.D. Anti-microbial activity of pentacyclic triterpenes isolated from African Combretaceae. **Phytochemistry**. v. 63, p. 81-88, 2003.

KATSURA Y.; TOMISHI, T.; INOUE, Y.; SAKANE, K.; MATSUMOTO, Y.; MORINAGA, C.; ISHIKAWA, H.; TAKASUGI, H. Anti-*Helicobacter pylori* agents. 1. 2-(Alkylguanidino)-4-furylthiazoles and related compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 40, n. 16, p. 2462-2465, 1997.

KAWANO, S.; TSUJI, S. Role of mucosal blood flow: a conceptual review in gastric mucosal injury and protection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v.15, p.1-6, 2000.

KERR, J. F.R.; GOBE, G. C.; WINTERFORD, C. M.; HARMON, B. V. Anatomical methods in cell death. **Methods Cell Biology**. v. 46, p. 1-27, 1995.

KIKUCHI, E.; MENENDEZ, S.; OHORI, M. Inhibition of orthotopic human bladder tumor growth by lentiviral gene transfer of endostatin. **Clinical Cancer Research**. v. 10, p. 1835-1842, 2004.

KLEINER, D.; STELER-STEVENSON, W. Matrix metalloproteinases and metastasis. **Cancer Chemother Pharmacology**. v. 43, p. 42-51, 1999.

KLEIN-JÚNIOR, L.C.; SANTIN, J.R.; LEMOS, M.; SILVEIRA, A.C.O.; ROCHA, J.A.R.; BEBER, A.P.; WAGNER, T.M.; BRESOLIN, T.M.B.; BELLA-CRUZ, A.; CECHINEL-FILHO, V.; ANDRADE, S.F. Role of gastric mucus secretion, oxinitergic system and sulfhydryl groups on the gastroprotection elicited by *Polygala cyparissias* (Polygalaceae) in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 65, p. 767-776, 2013.

KLEIN-JÚNIOR, L. C.; SANTIN, J. R.; NIERO, R.; ANDRADE, S. F.; CECHINEL-FILHO, V. The therapeutic lead potential of metabolites obtained from natural sources for the treatment of peptic ulcer. **Phytochemistry Reviews**. v. 11, n. 4, p. 567-616, 2012.

KOCH, O.R.; PANI, G.; BORRELLO, S.; COLAVITTI, R.; CRAVERO, A.; FARRE, S.; GALEOTTI, T. Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. **Molecular Aspects of Medicine**. v. 25, p. 191-198, 2004.

KONG, C. H.; CHEN, L. C.; XU, X. H.; WANG, P.; WANG, S. L. Allelochemicals and Activities in a Replanted Chinese Fir (*Cunninghamia lanceolata* (Lamb.) Hook) Tree Ecosystem. **Journal Agricultural and Food Chemistry**. v. 56, p. 11734-11739. 2008.

KONGKATHIP, N.; DHUMMA-UPAKORN, P.; KONGKATHIPK, B.; CHAWANANORASET, K.; ANGCHOMKAEAO, P.; HATTHAKITPANICHAKUL, S. Study on cardiac contractility of cycloeucanol and cycloeucalenone isolated from *Tinospora crispa*. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 83, p. 95-99, 2002.

KONTUREK, S.J. Mechanisms of gastroprotection. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v. 174, p. 15-28, 1990.

KOUNTOURAS, J.; CHATZOPOULOS, D.; ZAVOS, C. Reactive oxygen metabolites and upper gastrointestinal diseases. **Hepatogastroenterology**. v. 48, p. 743-751, 2001.

KOVGANKO, N.V.; KASHKAN, N.Z.; BORISOV, E.V. ¹³C NMR Spectra of functionally substituted 3-chloroderivatives of cholesterol and β -sitosterol. **Chemistry of Natural Compounds**. v. 36, n. 6, p. 324-332, 2000.

KULKARNI, S.K.; JAIN, N.K.; SINGH, A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**. v. 22, p. 291-298, 2000.

KUMAR, A.; DEWAN, B.; RAMA, T. Evaluation of anti-ulcerogenic properties from the root of *Flemingia strobilifera*. **Journal of Basic Clinical Pharmacy**. v. 2, n. 1, p.33-39, 2011.

KUO, K.; HSU, S.; LI, Y.; LIN, W.; LIU, L.; CHANG, L.; LIN, C.; LIN, C.; SHEU, H. Anticancer activity evaluation of Solanum glycoalkaloid solamargina: triggering apoptosis in human hepatoma cells. **Biochemical Pharmacology**. v. 60, p. 1865-1873, 2000.

KWIECIEŃ, S.; BRZozowski, T.; KONTUREK, P.C.; PAWLIK, M.W.; PAWLIK, W. W.; KWIECIEŃ, N.; KONTUREK, S.J. Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidizing enzymes and proinflammatory cytokines. **Journal of Physiology and Pharmacology**. v. 55, n. 2, p. 337-355, 2004.

LABMAQ do Brasil Ltda. **Manual de Operações do Mini-Spray Dryer MSD 0.5**. Depto de Engenharia, 2003.

LA CASA, C.; VILLEGAS, I.; ARCON DE LA, L.C.; MOTILVA, V.; MARTIN CALERO, M.J. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 71, p. 45-53, 2000.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Reviews in basic and clinical. **Gastroenterology**. v.135, p.41-60, 2008.

LAM, J.R.; SCHNEIDER, J.L.; ZHAO, W.; CORLEY, D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. **Journal of the American Medical Association**. v. 310, n 22, p. 2435-2442, 2013.

LEE, H.N.; SURH, Y.J. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. **Biochemical Pharmacology**. v. 84, n. 10, p. 1340-1350, 2012.

LEE, J.H.; LEE, S.J.; CHOI, Y.H.; CHUNG, K.T.; JEONG, Y.K.; CHOI, B.T. Effects of mycelial culture of *Phellinus linteus* on ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Phytotherapy Research**. v. 20, p. 396-402, 2006.

LEPOR, H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperpalsia. **Reviews in Urology**. v. 8, suppl. 4, p. S3-S9, 2006.

LEWIS, D.A.; HANSON, D. Anti-ulcer drugs of plant origin. **Progress in Medicinal Chemistry**. v. 28, p. 201-231, 1991.

LI, J. Factorial Designs. **Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics**. v.1, p. 364-378, 2003.

LIAO X.; TANG, S.; THRASHER, J. B.; GRIEBLING, T. L.; LI, B. Small-interfering RNA-induced androgen receptor silencing leads to apoptotic cell death in prostate cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**. v. 4, n. 4, p. 505-515, 2005.

LIN, F.; HASEGAWA, M.; KODAMA, O. Purification and identification of antimicrobial sesquiterpene lactones from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves. **Bioscience, Biotechnonogy and Biochemistry**. v. 67, p. 2154-2159, 2003.

LIST, P. H.; SCHMIDT, P. C. **Phytopharmaceutical technology**. Londres, 1989.

LOPES, L.C.; DE CARVALHO, J.E.; KAKIMORE, M.; VENDRAMINI-COSTA, D.B.; MEDEIROS, M.A.; SPINDOLA, H.M.; ÁVILA-ROMÁN, J.; LOURENÇO, A.M.; MOTILVA, V. Pharmacological characterization of *Solanum cernuum* Vell.: 31-norcycloartanones with analgesic and anti-inflammatory properties. **Inflammopharmacology**. v. 22, n. 3, p. 179-185, 2014.

LOPES, L.C.; ROMAN, B.; MEDEIROS, M.A.; MUKHOPADHYAY, A.; UTRILLA, P.; GÁLVEZ, J.; MAURIÑO, S.G.; MOLTIVA, V.; LOURENÇO, A.; FELICIANO, A.S. Cernumidine and isocernumidine, new type of cyclic guanidine alkaloids from *Solanum cernuum*. **Tetrahedron Letters**. v. 52, p. 6392-6395, 2011.

LOPEZ, C. A. A. Considerações gerais sobre plantas medicinais. **Ambiente: Gestão e Desenvolvimento**. v. 1, n. 1, p. 19-27, 2006.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas**. São Paulo: Nova Odessa - Instituto Plantarum. 2ª ed. 2008. 576 p.

LORENZI, H. **Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa: Plantarum. 2ª ed. 1992. 382p.

MACHADO, M.O. **Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por spray congealing**. 2011. 120 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

MACHADO, C.C.S. **Determinação de marcadores anatômicos morfológicos micro e macromoleculares para a identificação de *Solanum cernuum* Vell. (Solanaceae)**. 2001. 200 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular). Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Belo Horizonte, 2001.

MAKARIEVA, T.N.; TABAKMAHER, K.M.; GUZII, A.G.; DENISENKO, V.A.; DMITRENOK, P.S.; KUZMICH, A.S.; LEE, H.; STONIK, V.A. Monanchomycalins A and B, unusual guanidine alkaloids from the sponge *Monanchora pulchra*. **Tetrahedron Letters**. v. 53, n. 32, p. 4228-4231, 2012.

MARKHAM, K.R.; TERNAJ, B., STANLEY, R.; GEIGER, H.; MABRY, T.J. Carbon-13 NMR studies of flavonoids – III. Naturally occurring flavonoid glycosides and their acylated derivatives. **Tetrahedron**. v. 34, p. 1389-1397, 1978.

MARTIN, M. J.; COELLO, L.; FERNANDEZ, R.; REYES, F.; RODRIGUEZ, A.; MURCIA, C.; GARRANZO, M.; MATEO, C.; SANCHEZ-SANCHO, F.; BUENO, S.; DE EGUILIOR, C.; FRANCESCH, A.; MUNT, S.; CUEVAS, C. Marine-sourced anti-cancer and cancer pain control agents in clinical and late preclinical development. **Journal of the American Chemical Society**. v. 135, p. 10164-10171, 2013.

MARTINS, R.M.; SIQUEIRA, S.; TACON, L.A.; FREITAS, L.A.P. Microstructured ternary solid dispersions to improve carbamazepine solubility. **Powder Technology**. v. 215, p. 156-165, 2012.

MASTERS, K. **Spray Drying Handbook**. 5th ed. New York, USA: Wiley, 1991.

MATSUDA, H.; LI, Y.; YOSHIKAWA, M. Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulphhydryls, and prostaglandins in gastroprotection by mormodic, an oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol-induced gastric mucosal lesion in rats. **Life Science**. v.65, p. 27-32, 1999.

McCHESNEY, J.D.; VENKATARAMANA, S.K.; HENRIA, J.T. Plant natural products: Back to the future or into extinction? **Phytochemistry**. v.68, p. 2015-2022, 2007.

McNEAL, J.E. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. **Investigative Urology**. v. 15, p. 340-345, 1978.

MENEGHELLI, C.; JOAQUIM, L.S.; FÉLIX, G.L.; SOMENSI, A.; TOMAZZOLI, M.; DA SILVA, D.A.; BERTI, F.V.; VELEIRINHO, M.B.; RECOUVREUX, D.O.S.; ZERI A.C.M.; DIAS, P.F.; MARASCHIN, M. Southern Brazilian autumnal propolis shows anti-angiogenic activity: An *in vitro* and *in vivo* study. **Microvascular Research**. v. 88, p. 1-11, 2013.

MENTZ, L.A.; OLIVEIRA, P.L.; SILVA, M.V. Tipologia dos tricomas das espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae) na Região Sul do Brasil. **Iheringia**. v. 54, p. 75-106, 2000.

MIZUI, T.; DOUTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **Japanese Journal of Pharmacology**. v. 33, n. 5, p. 939-945, 1983.

MORIKAWA, T.; LI, N.; NAGAMOTO, A.; MATSUDA, H.; LI, X.; YOSHIKAWA, M. Triterpene saponins with gastroprotective effects from tea seed (the seeds of *Camellia sinensis*). **Journal of Natural Products**. v. 69, p. 185-190, 2006.

MOTA, K.S.D.L.; DIAS, G.E.N.; PINTO, M.E.F.; LUIZ-FERREIRA, A.; SOUZA-BRITO, A.R.M.; HIRUMA-LIMA, C.A.; BARBOSA-FILHO, J.M.; BATISTA, L.M. Flavonoids with Gastroprotective Activity. **Molecules**. v. 14, p. 979-1012, 2009.

MYERS, W.R. Response surface methodology. **Enciclopedia of Biopharmaceutical Statistics**. v. 1, p. 858-869, 2003.

NAGAYAMA, P.A.; OKWUASABA, F.K.; BINDA, L.G. Antidiarrhoel and antiulcerogenic effects of metanholic extract of *Asparagus pubescens* root in rats. **Journal of Ethopharmacology**. n. 72, p. 421-427, 2001.

NASCIMENTO, R.F.; SALES, I.R.P.; FORMIGA, R.O.; BARBOSA-FILHO, J.M.; SOBRAL, M.V.; TAVARES, J.F.; DINIZ, M.F.F.M.; BATISTA, L.M. Activity of Alkaloids on Peptic Ulcer: What's New? **Molecules**. v. 20, p. 929-950, 2015.

NAVARRETE, A.; TREJO-MIRANDA, J.L.; REYES-TREJO, L. Principles of root bark of *Hippocratea excelsa* (Hippocrataceae) with gastroprotective activity. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 79, p. 383-388, 2002.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural Products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**. v. 75, p. 311-335, 2012.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; HOLBECK, S.; SAUSVILLE, E. A. Natural products and derivatives as leads to cell cycle pathway targets in cancer chemotherapy. **Curr Cancer Drug Targets**. v. 2, p. 279-308, 2002.

NCCLS. **Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica das Leveduras**. Norma Aprovada. 2ª Ed. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, Pennsylvania, Estados Unidos, 2002.

NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. Disponível em <<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>>. Acesso em: 23 nov. 2014.

NUGROHO, A.; CHOI, J.K.; PARK, J.H.; LEE, K.T.; CHA, B.C.; PARK, H.J. Two new flavonol glycosides from *Lamium amplexicaule* L. and their *in vitro* free radical scavenging and tyrosinase inhibitory activities. **Planta Medica**. v. 75(4), p. 364-366, 2009.

OKABE, S.; AMAGASE, K. An overview of acetic acid ulcer models - the history and state of the art of peptic ulcer research. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v. 28, p. 1321-1341, 2005.

OLIVEIRA, V. B.; YAMADA, L. T.; FAGG, C. W.; BRANDÃO, M. G. L. Native foods from Brazilian biodiversity as a source of bioactive compounds. **Food Research International**. v. 48, n.1, p. 170-179, 2012.

OLIVEIRA, O.W.; PETROVICK, P.R. Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. v. 20, p. 641-650, 2010.

OLIVEIRA, A.B. **Microencapsulamento de estigmasterol proveniente de *Musa paradisiaca* L., Musaceae**. 2007. 156 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

OLIVEIRA, D.F.; PEREIRA, A.C.; FIGUEIREDO, H.C.; CARVALHO, D.A.; SILVA, G.; NUNES, A.S.; ALVES, D.S.; CARVALHO, H.W. Antibacterial activity of plant extracts from Brazilian southeast region. **Fitoterapia**. v. 78, p. 142-145, 2007.

OMOSA, L. K.; AMUGUNE, B.; NDUNDAA, B.; MILUGO, T.K.; HEYDENREICH, M.; YENESEWA, A.; MIDIWOA, J.O. Antimicrobial flavonoids and diterpenoids from *Dodonaea angustifolia*. **South African Journal of Botany**. v. 91, p. 58-62, 2014.

ONDEYKA, J.G.; JAYASURIYA, H.; HERATH, K.B.; GUAN, Z.; SCHULMAN, M.; COLLADO, J.; DOMBROWSKI, A.W.; KOWN, S.S.; MCCALLUM, C.; SHARMA, N.; MMECNAUL, K.; HAYES, N.; MENKE, J.; SINGH, S.B. Steroidal and triterpenoidal fungal metabolites as ligands of liver x receptors. **Journal of Antibiotic**. v. 58, p. 559-565, 2005.

ONO, M.; NISHIMURA, K.; SUZUKI, K.; FUKUSHIMA, T.; IGISHI, K.; YOSHIMITSU, H.; IKEDA, T.; NOHARA, T. Steroidal glycosides from the underground parts of *Solanum sodomaeum*. **Chemistry Pharmaceutical Bulletin**. v. 54, p. 230-233, 2006.

O'REILLY, M.S.; BOEHM, T.; SHING, Y.; FUKAI, N.; VASIOS, G.; LANE, W.S.; FLYNN, E.; BIRKHEAD, J.R.; OLSEN, B.R. FOLKMAN J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. **Cell Press**. v. 88, p. 277-285, 1997.

PAGUIGAN, N.D.; CASTILLO, D.H.B; CHICHIOCO-HERNANDEZ, C.L. Anti-ulcer activity of leguminosae plants. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 51, n. 1, p. 815-829, 2014.

PERALTA-ZAMORA, P.; MORAIS, J. L.; NAGATA, N. Por que otimização multivariada? **Engenharia Sanitária e Ambiental**. v. 10, n. 2, p. 106-110, 2005.

PHILLIPSON, M.; JOHANSSON, M.E.V.; HENRIKSNÄS, J.; PETERSSON, J.; GENDLER, S.J.; SANDLER, S.; PERSSON, A.E.G.; HANSSON, G.C.; HOLM, L. The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. **American Journal of Physiology**. v. 295, n. 4, p. 806-812, 2008.

PINTO, D.M.L. **Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial e do extrato de *Minthostachys setosa* (Briq.) Epling**. 2010. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

PISCO, L.; KORDIAN, M.; PESEKE, K.; FEIST, H.; MICHALIK, D.; ESTRADA, E.; CARVALHO, J.; HAMILTON, G.; RANDO, D.; QUINCOSES, J. Synthesis of compounds with antiproliferative activity as analogues of prenylated natural products existing in Brazilian propolis. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 41, p. 401-407, 2006.

PRACHAYASITTIKUL, S.; SUPHAPONG, S.; WORACHARTCHEEWAN, A.; LAWUNG, R.; RUCHIRAWAT, S.; PRACHAYASITTIKUL, V. Bioactive Metabolites from *Spilanthes acmella* Murr. **Molecules**. v. 14. p. 850-867, 2009.

PUNJABI, S; COOK, L. J.; KERSEY, P.; MARKS, R. Solasodine glycoalkaloids: a novel topical therapy for basal cell carcinoma. A double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel group, multicenter study. **International Journal of Dermatology**. v. 47, p. 78-82, 2008.

PURI, R.; WONG, T.C.; PURI, R.K. ^1H - and ^{13}C -Nmr Assignments and Structural Determination of a Novel Glycoalkaloid from *Solanum platanifolium*. **Journal of Natural Products**. v. 57, n 5, p. 587-596, 1994.

RAINSFORD, K. D.; WHITEHOUSE, M. W. Biochemical gastroprotection from acute ulceration induced by aspirin and related drugs. **Biochemical Pharmacology**. v. 29, n. 9, p. 1281-1289, 1980.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2012. 808 p.

RAO, V.S.; SANTOS, F.A.; SOBREIRA, T.T.; SOUZA, M.F.; MELO, C.L. SILVEIRA, E.R. Investigations on the gastroprotective and antidiarrhoeal properties of ternatin, a tetramethoxyflavone from *Egletes viscosa*. **Planta Medica**. v. 63, n. 2, p. 146-149. 1997.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**. v. 39, p. 603-613, 2001.

RAVEN, P.H.; EICHCHORN, S.E.; EVERT, R.F. **Biologia Vegetal**. 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2014. 876 p.

REGASINI, L.O. **Estudo químico de *Pterogyne nitens* (Caesalpinioideae), síntese e potencial farmacológico de alcaloides guanidínicos e análogos**. 2011. 120 f. Tese (Doutorado em Química) Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

RÍOS, J.L.; RECIO, M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 100, p. 80-84, 2005.

ROBAK, J.; GRYGLEWSKI, R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. **Biochemical Pharmacology**. v. 37, p. 837-841, 1988.

RODINO, S.; BUTU, A.; NEGOESCU, C.; PETRACHE, P.; CONDEI, R.; NICOLAE, I.; CORNEA, C.P. Antimicrobial activity of *Humulus lupulus* extract. **Journal of Biotechnology**. v. 185, Supplement, p. S66, 2014.

RODRIGUES, V.E.G.; CARVALHO, D.A. Ethnobotanical survey of medicinal plants in the dominion of meadows in the region of the Alto Rio Grande - Minas Gerais. **Revista Ciência e Agrotecnologia**. v. 25, p. 102-123, 2001.

ROGERO, S.O.; LUGÃO, A.B.; IKEDA, T.I.; CRUZ, A.S. Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**. v. 6, nº 3, p. 317-320, 2003.

RUNDHAUG, J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v. 9, p. 267-285, 2005.

RUSSEL, P.J.; RUSSEL, P.; RUDDUCK, C.; TSE, B.W.; WILLIAMS, E.D.; RAGHAVAN, D. Establishing prostate cancer patient derived xenografts: lessons learned from older studies. **The prostate**. V. 75, p. 628-636, 2015.

SARASWATI, S.; AGRAWAL, S.S. Brucine, an indole alkaloid from *Strychnos nux-vomica* attenuates VEGF-induced angiogenesis via inhibiting VEGFR2 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*. **Cancer Letters**. v. 332, n. 1, p. 83-93, 2013.

SARASWATI, S.; ALHAIDERB, A.A.; AGRAWAL, S.S. Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa* exhibits anti-angiogenic activity via downregulation of VEGF *in vitro* and *in vivo*. **Chemico-Biological Interactions**. v. 206, n. 2, p. 204-213, 2013.

SAÚDE DA PRÓSTATA. Disponível em <http://www.saudedaprostata.org.br/>. Acesso em 14 abril 2015.

SCHMIDT, A.; SOMMER, F.; OZGUR, E.; KLOTZ, T.; ENGELMANN, U.; ADDICKS, K.; BLOCH, W. Vessels in benign prostatic hyperplasia contain more binding sites for endostatin than vessels in normal prostate tissue. **European Urology**. v. 46, p. 765-767, 2004.

SEITHE, A.; ANDERSON, G.J. Hair morphology and the relationships of species in *Solanum* sect. **Plant Systematics and Evolution**. v. 139, p. 229-258, 1982.

SEUPEL, R.; ROTH, A.; STEINKE, K.; SICKER, D.; SIEHL, H.; ZELLER, K.; BERGER, S. Friedelin aus Kork. **Chemie in Unserer Zeit**. p. 1-16. 2014.

SHAY, H.; KOMAROV, S.A.; FELS, S.E.; MERAZE, D.; GRUENSTEIN, M.; SIPLET, H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. **Gastroenterology**, v. 5, p. 43-61, 1945.

SHIRODE, D.; PATEL, T.; PAL ROY, S.; JYOTHI, T.M.; RAJENDRA, S.V.; PRABHU, K.; SETTY, S.R. Anti-ulcer properties of 70% ethanolic extract of leaves of *Albizia lebeck*. **Pharmacognosy Magazine**, v. 4, p. 228-231, 2008.

SCHUBERT, M.L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**. v. 20, p. 519-525, 2004.

SILVA, J.G.; SOUZA, I.A.; HIGIN, J.S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J.P.; PEREIRA, J.V.; PEREIRA, M.S.V. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 17, n. 4, p. 1-16. 2007.

SILVA, T.M.S.; CARVALHO, M.G.; BRAZ-FILHO, R.; AGRA, M.F. Ocorrência de flavonas, flavonóis e seus glicosídeos em espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae). **Química Nova**. v. 26, p. 517-522, 2003.

SINGH, B.; SHARMA, R.A. Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees. **Phytomedicine**. v. 20, n. 5, p. 441-445, 2013

SINGH, S.B.; BARRET, J.F. Empirical antibacterial drug discovery – Foundation in natural products. **Biochemical Pharmacology**. v. 71, n. 7, p. 1006-1015, 2006.

SOKAL, R.R.; ROHLF, F.J. **Biometria**. New York: W. H. Freeman and Company. 1995. 887p.

SOLLOHUB, K.; CAL, K. Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 99, n. 2, p. 587-597, 2010.

SOUZA, J.P.B.; TACON, L.A.; CORREIA, C.C.; BASTOS, J.K.; FREITAS, L.A.P. Spray-dried propolis extract, II: Prenylated components of green propolis. **Pharmazie**. v. 62, n. 7, p. 488-492, 2007.

STEINBECK, M.J.; KHAN, A.U.; KARNOVSKY, M.J. Extracellular production of singlet oxygen by stimulated macrophages quantified using 9,10-diphenylanthracene and perylene in a polystyrene film. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 268, p. 15649-15654, 1993.

STRUM, S.B.; FALOON, W. β -Sitosterol and the Aging Prostate Gland. **Life Extension**. 2005. <http://www.lef.org/magazine/2005/6/report_prostate/Page-01>. Acesso em: 01 jan. 2015.

SUGIMOTO, Y.; NARUMIYA, S.; ICHIKAWA, A. Distribution and function of prostanoid receptors: studies from knockout mice. **Progress in Lipid Research**. v. 39, n. 4, p. 289-314, 2000.

SUN, X.B.; MATSUMOTO, T.; YAMADA, H. Effects of a polysaccharide fraction from the roots of *Bupleurum falcatum* L. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 4, n. 10, p. 699-704, 1991.

SUFFNESS, M; PEZZUTO, J.M. Assays related to cancer drug discovery. In: Hostettmann K. (Ed.) **Methods in plant biochemistry: assays for bioactivity**. v. 6, Academic Press, London, p. 71-133. 1990.

SUZUKI, H.; MORITA, H.; SHIRO, M.; KOBAYASHI, J. Celogentin K, a new cyclic peptide from the seeds of *Celosia argentea* and X-ray structure of moroidin. **Tetrahedron**. v. 60, p. 2489-2495, 2004.

SZABO, S.; TRIER, J.S.; FRANKEL, P.W. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. **Science**. v. 214, p. 200-202. 1981.

TACON, L. A. **Estudo da extração e secagem por spray dryer das cascas de *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. Humiriaceae**. 2012. 106f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

TAKAGI, K.; OKABE, S.; SAZIKI, R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. **Japanese Journal of Pharmacology**. v. 19, n. 3, p. 418-426, 1969.

TAKAHASHI, J.A.; CASTRO, M.C.M.; SOUZA, G.G.; LUCAS, E.M.F.; BRACARENSE, A.A.P.; ABREU, L.M.; MARRIEL, I.E.; OLIVEIRA, M.S.; FLOREANO, M.B.; OLIVEIRA, T.S. Isolation and screening of fungal species isolated from Brazilian cerrado soil for antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pyogenes* and *Listeria monocytogenes*. **Journal of Medical Mycology**. v. 18, n. 4, p. 198-204, 2008.

TATYANA, I.; DIPTIMAN, C.; LISA, K. Effects of sustained anti-angiogenic therapy in multistage prostate cancer in tramp model. **Cancer Research**. v. 67, p. 5789-5797, 2007.

TIOSSI, R.F.J.; MIRANDA, M.A.; PRAÇA, F.S.G.; SOUSA, J.P.B.; BENTLEY, M.V.B.; MCCHESENEY, J.D.; BASTOS, J. K. A validated reverse phase HPLC analytical method for quantitation of glycoalkaloids in *Solanum lycocarpum* and its extracts. **Journal of Analytical Chemistry**. v. 2012, p. 1-8, 2012.

TOMA, W.; GRACIOSO, J.S.; ANDRADE, F.; VILEGAS, W.; BRITO, A.R.M.S. Antiulcerogenic activity of four extracts from the barks wood of *Quassia amara* L. **Biological Pharmaceutical Bulletin**. v. 25, n. 9, p.1151-1155, 2004.

USPXXX. **American Pharmacopeia** – United States Pharmacopeial Convention. Rockville, USA: 2007.

VANE, J.R.; BAKHLE, Y.S.; BOTTING, R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 38, p. 97-120, 1998.

VANE, J.R. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. **Nature**. v. 231, p. 232-235, 1971.

VASCONCELOS, P.C.P.; KUSHIMA, H.; ANDREO, M.; HIRUMA-LIMA, C.A.; VILEGAS, W.; TAKAHIRA, R.K.; PELLIZZON, C.H. Studies of gastric mucosa regeneration and safety promoted by *Mouriri pusa* treatment in acetic acid ulcer model. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 115, p. 293-301, 2008.

VEHRING, R.; FOSS, W. R. e LECHUGA-BALLESTEROS, D. Particle formation in spray drying. **Aerosol Science**, v. 38, p. 728 -746, 2007.

VIANA, N.I. **O papel dos micro RNAs 143 e 145 e seus genes alvo na etiopatogenia da hiperplasia prostática benigna.** 2012. 141f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo São Paulo, 2012.

VIEIRA, M.L.A.; HUGHES, A.F.S.; GIL, V.B.; VAZ, A.B.M.; ALVES, T.M.A.; ZANI, C.L.; ROSA, C.A.; ROSA, L.H. Diversity and antimicrobial activities of the fungal endophyte community associated with the traditional Brazilian medicinal plant *Solanum cernuum* Vell. (Solanaceae). **Canadian Journal of Microbiology.** v. 58, p. 54-66, 2012.

WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? **Physiological Reviews.** v. 88, n. 4, p. 1547-1565, 2008.

WALLACE, J. L. COX-2: A pivotal enzyme in mucosal protection and resolution of inflammation. **The Scientific World Journal.** v. 6, p. 577-588, 2006.

WALLACE, J.L. No steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. **American Journal of Medicine.** v. 110, p. 19-23, 2001.

WALTENBERGER, J. VEGF resistance as a molecular basis to explain the angiogenesis paradox in diabetes mellitus. **Biochemical Society Transactions.** v. 37, p. 1167-1170, 2009.

WHITTLE, J.R.; LEWIS, M.T.; LINDEMAN, G.J.; VISVADER, J.E. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. **Breast Cancer Research.** v. 17, n. 17, p. 1-13, 2015.

YAN, Z.; LI, T.; LV, P.; LI, X.; ZHOU, C.; YANG, X. Sensitive and reliable multianalyte quantitation of herbal medicine in rat plasma using dynamic triggered multiple reaction monitoring. **Journal of Chromatography B**. v. 928, p. 22-31, 2013.

YASUHARA, S.; ZHU, Y.; MATSUI, T.; TIPIRNENI, N.; YASUHARA, Y.; KANEKI, M.; ROSENZWEIG, A.; MARTYN, J. A.. Comparison of comet assay, electron microscopy, and flow cytometry for detection of apoptosis. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**. v. 51, p. 873-885, 2003.

YEH, C.T.; YEN, G.C. Induction of hepatic antioxidant enzymes by phenolic acids in rats is accompanied by increased levels of multidrug resistance-associated protein 3 mRNA expression. **Journal of Nutrition**. v. 136, p. 11-15, 2006.

ZANATTA, F.; GANDOLFI, R. B.; LEMOS, M.; TICONA, J. C.; GIMENEZ, A.; CLASEN, B. K.; CECHINEL-FILHO, V.; ANDRADE, S. F. DE. Gastroprotective activity of alkaloid extract and 2-phenylquinoline obtained from the bark of *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae). **Chemico-Biological Interactions**. v. 180, n. 2, p. 312-317, 2009.

ZHANG, C.H.; HUANG, L.X.; WANG, C.P.; MUJUMDAR, A.S. Experimental and numerical investigation os spray drying parameters on the dried powder properties of *Ginkgo biloba* seeds. **Drying Technology**. v. 28, n. 3, p. 380-388, 2010.

ZHANG, X.; CAMBRAI, A.; MIESCH, M.; ROUSSI, S.; RAUL, F.; AOUDE-WERNER, D.; MARCHIONIJ, E. Separation of Δ^5 - and Δ^7 -phytosterols by adsorption chromatography and semipreparative reversed phase high-performance liquid chromatography for quantitative analysis of phytosterols in foods. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 54, n. 4, p. 1196-1202, 2006.

ZHOU, Y.; TANG, Q.; ZHAO, S.; ZHANG, F.; LI, L.; WU, W.; WANG, Z.; HANN, S. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 contributes to the solamargine inhibited growth and induced apoptosis of human lung cancer cells. **Tumor Biology**. v. 35, n. 8, p. 8169-8178. 2014.

ZHU, M.; BI, X.; JIA, Q.; SHANGGUAN, S. The possible mechanism for impaired angiogenesis after transient focal ischemia in type 2 diabetic Gk rats: Different expressions of angiostatin and vascular endothelial growth factor. **Biomedicine Phamacother**. v. 64, p. 208-213, 2009.