

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
RAFAELA FERREIRA DOS SANTOS

Padronização Farmacognóstica e Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de *Ageratum conyzoides* L.

RECIFE, 2015

RAFAELA FERREIRA DOS SANTOS

Padronização Farmacognóstica e Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de *Ageratum conyzoides* L.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na área de concentração: Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Bioativos.

Orientadora: Prof. Dra. Karina Perrelli Randau

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto de Lira Soares

RECIFE, 2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S237p Santos, Rafaela Ferreira dos.
Padronização farmacognóstica e atividade antifúngica do óleo essencial de *ageratum conyzoides* L. / Rafaela Ferreira dos Santos. – Recife: O autor, 2015.
117 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Karina Perrelli Randau.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2015.
Inclui referências.

1. Ageratum. 2. Botânica. 3. Candida. 4. Cromatografia. I. Randau, Karina Perrelli (Orientadora). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2015-065)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Recife, 24 de Fevereiro de 2015.

Defesa de Dissertação de Mestrado de **Rafaela Ferreira dos Santos** defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 24 de Fevereiro de 2015 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E PRIMEIRA EXAMINADORA INTERNA: Prof.^a. Dr.^a. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim
(Depto. de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

SEGUNDA EXAMINADORA INTERNA: Prof.^a. Dr.^a. Karina Perrelli Randau
(Depto. de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

PRIMEIRA EXAMINADORA EXTERNA: Prof.^a. Dr.^a. Flávia Carolina Lins da Silva
(Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof^a. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Lima Leite

Dedico este trabalho ao Senhor que guia meus passos na minha caminhada, aos meus pais que me deram muito apoio, aos meus irmãos e amigos que estiveram sempre ao meu lado e a minha orientadora que me mostrou que o conhecimento é algo que está sempre se renovando.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Karina Perrelli Randau, por toda paciência, ensinamentos, companherismo, incentivo, dedicação, amizade e apoio integral no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas de laboratório, Cristiane Gomes, Rafaela Sá, Bárbara Nunes, Andréa Vidal e Thays Gabrielle, e demais colegas do mestrado, pela grande colaboração nas atividades de pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e FACEPE, através do projeto APQ1756-4.03/12, pelo apoio financeiro .

Às minhas amigas, Iasmine, Talita, Jessika, Tamires e Tatiane que sempre ao meu lado, de perto ou distante, me apoiaram em todos os momentos. Aos demais amigos queridos, a minha eterna gratidão.

À minha grande família, pelo amor e apoio de sempre. Meus pais e meus irmãos em especial, que foram os responsáveis por mais essa conquista. Ao meu namorado pelo apoio mais que especial durante a elaboração escrita do trabalho.

Ao Senhor, pela força espiritual para realização desse trabalho.

"É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar. É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final. Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder. Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver"

Martin Luther King

RESUMO

Ageratum conyzoides L. (Asteraceae), conhecida vulgarmente como mentrasto ou catinga de bode é utilizado na medicina popular, como purgante, antitérmico, anti-inflamatório, analgésico, anestésico, antiulcerogênico, antidiarreico, hemorrágico e contra distúrbios mentais. Poucos estudos acerca do controle de qualidade da matéria prima vegetal e da atividade antifúngica do óleo essencial foram relatados na literatura. Dessa forma, objetivou-se a realização de uma padronização farmacognóstica, nos âmbitos farmacobotânico, químico e físico-químico além da avaliação da atividade antifúngica. Realizaram-se cortes transversais para análise microscópica da folha, pecíolo, caule e raiz; nas folhas foram realizados ainda cortes paradérmicos. Seguindo a Farmacopeia Brasileira realizaram-se ensaios físico-químicos. Através de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foram identificados os grupos de metabólitos. Foi realizada extração por hidrodestilação e caracterização por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas do óleo essencial das folhas calculando-se o seu rendimento. Avaliou-se a atividade antifúngica do óleo essencial frente a espécies de *Candida*. A raiz apresenta epiderme uniseriada com células irregulares no parênquima cortical, raios xilemáticos bem desenvolvidos e parênquima medular com formas celulares variadas. O caule tem a epiderme unisseriada, com tricomas tectores pluricelulares e sistema vascular colateral. A folha é anfiestomática com estômatos anisocíticos em sua maioria. O mesofilo é assimétrico com uma camada de parênquima paliçádico. A nervura central tem contorno biconvexo. A triagem fitoquímica revelou mono e sesquiterpenos, triterpenos e esteróides, flavanóides, cumarinas e alcaloides. O teor de umidade 12,1%, os teores de cinzas totais e insolúveis em ácido foram de 9,8 e 1,07% respectivamente. A granulometria permitiu classificar o pó como moderadamente grosso. O rendimento do óleo essencial foi de 0,16% (p/v). Os constituintes majoritários foram Precoceno I e β -cariofileno. O óleo de *A. conyzoides* demonstrou atividade antifúngica para diferentes espécies de *Candidas* dentre elas *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *Candida famata* e *C. albicans*. Dessa forma, com a caracterização farmacognóstica e atividade antifúngica para *Candida* confirmada, *A. conyzoides* pode ser considerado um material vegetal em potencial para a elaboração de novos antifúngicos.

Palavras-chaves: *Ageratum*. Botânica. *Candida*. Cromatografia.

ABSTRACT

Ageratum conyzoides L. (Asteraceae), commonly known as “mentrasto” or “catinga de bode” is used in traditional medicine, as a laxative, antipyretic, anti-inflammatory, analgesic, anesthetic, anti-ulcerogenic, anti-diarrheal, antihemorrhagic and against mental disorders. In the literature are few scientific studies concerning the quality control of the raw material from the plant and the antifungal activity of its oil. Therefore, a Pharmacognostic standardization covering the areas of pharmacobotanic, chemistry and physic-chemistry was performed, as well as an evaluation of the antifungal activity. For a microscopic analysis, the leaf, petiole, stem and root were transversely sectioned; further, paradermal sections were undertaken in the leaves. Complying with the Brazilian Pharmacopeia, physic-chemical trails were performed. The identification of metabolites groups was performed through Thin Layer Chromatography (TLC). The essential oil from the leaves was extracted by hydrodistillation and characterized by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry, and then its yield was calculated. The antifungal activity of the essential oil was evaluated in resistance to some *Candida* species. The root presents uniseriate epidermis with irregular cells in the cortical parenchyma, well developed xylem and medullary parenchyma with diverse cellular forms. The stem exhibits uniseriate epidermis, with multicellular tector trichomes and collateral vascular system. The leaf is anfiestomatic with aniscocytic stomats mostly. The mesophyll is asymmetric with a layer of palisade parenchyma. The central rib has biconvex contour. The phytochemical screening revealed mono and sesquiterpenes, triterpenes and steroids, flavonoids, cumarins and alkaloids. The moisture content of 12.1%, and the levels of total ash and acid-insoluble were 9.8 and 1.07%, respectively. The granulometry classified the powder as moderately thick and the yield of essential oil was 0.16% (w/v). The major constituents were preconeno I and β -caryophyllene. The *A. conyzoides* oil displayed antifungal activity to several species of *Candida*, among them *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. famata* and *C. albicans*. Hence, with the pharmacognostic characterization and antifungal activity for *Candida* confirmed, *A. conyzoides* can be considered a potential plant material for the development of new antifungal agents.

Key-words: *Ageratum*. Botanic. *Candida*. Chomatografhy

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO I

- Figura 1** – *Ageratum conyzoides* L. em seu habitat e seus diferentes órgãos: folha, flor, caule e raiz. 49
- Figura 2** – Secções transversais da raiz de *Ageratum conyzoides* L. 50
- Figura 3** – Secções transversais do caule de *Ageratum conyzoides* L. 51
- Figura 4** – Secções transversais do pecíolo de *Ageratum conyzoides* L. 52
- Figura 5** – Secções Transversais e Paradérmicas da folha de *Ageratum conyzoides* L. 54
- Figura 6** – Ultraestrutura da superfície de *Ageratum conyzoides* em MEV 55
- Figura 7** – Histolocalização do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. 56

CAPÍTULO II

- Figura 1** – Estruturas químicas dos constituintes do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. 73

CAPÍTULO III

- Figura 1** – Histograma de distribuição granulométrica das folhas de *Ageratum conyzoides* L. 92
- Figura 2** – Curvas de retenção e passagem das folhas de *Ageratum conyzoides* L. 92

LISTA DE TABELAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tabela 1 – Etnofarmacologia, distribuição e nome popular da espécie <i>Ageratum conyzoides</i> L.	24
--	----

CAPÍTULO II

TABELA 1 – Cepas e transmitâncias de espécies de <i>Candida</i> testadas com o óleo essencial de <i>Ageratum conyzoides</i> L.	69
TABELA 2 – Concentrações do óleo essencial de <i>Ageratum conyzoides</i> L. na placa de microdiluição para determinação da CMI	70
TABELA 3 – Constituintes químicos do óleo essencial de <i>Ageratum conyzoides</i> L.	72
TABELA 4 – Concentração Inibitória Mínima – CIM do óleo essencial de <i>Ageratum conyzoides</i>	76

CAPÍTULO III

TABELA 1 – Sistemas cromatográficos, padrões e reveladores empregados na prospecção fitoquímica de <i>Ageratum conyzoides</i>	87
TABELA 2 – Prospecção fitoquímica das folhas de <i>Ageratum conyzoides</i> L.	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de Etila
AcOH	Ácido Acético
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/MS	Cromatografia acoplada à Espectro de Massas
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DL ₅₀	Dose que mata 50% ou mais dos animais teste
FAA	Formol: Ácido Acético: Álcool Etílico
FACEPE	Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco
FSA	Fração Solúvel em Água
HCOOH	Ácido Fórmico
INPA	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
CIM	Concentração Inibitória Mínima
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sódio anidro
NEU	Ácido Etilborilaminoéster
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo Geral	20
2.2 Objetivos Específicos	20
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 <i>Ageratum conyzoides</i> L.	22
3.2 Aspectos Botânicos	25
3.3 Aspectos Químicos	25
3.3.1 Óleo essencial	25
3.3.2 Flavonoides e Flavonas	26
3.3.3 Alcaloides	26
3.3.4 Outros Metabólitos	27
3.4 Aspectos Farmacológicos	27
3.4.1 Atividade Inseticida	27
3.4.2 Atividade Alelopática	28
3.4.3 Atividade Antibacteriana	29
3.4.4 Atividade Antifúngica	29
3.4.5 Atividade Antiparasitária	30
3.4.6 Atividade Antiinflamatória	32
3.4.7 Atividade Cicatrizante	32
3.4.8 Atividade Citotóxica	33
3.4.9 Atividade Hipoglicemiante	33
3.4.10 Outras Atividades	34
3.5 Toxicidade	34
3.6 Referências	36
4 CAPÍTULO I – DESCRIÇÃO ANATOMICA DA RAIZ, CAULE E FOLHA DE <i>Ageratum conyzoides</i> L. (ASTERACEAE)	46
4.1 Introdução	46
4.2 Material e Métodos	47
4.2.1 Material Vegetal	47
4.2.2 Caracterização Morfoanatômica	47
4.2.3 Microscopia Eletrônica de Varredura	48

4.2.4 Estudo Histoquímico	48
4.3 Resultados	49
4.3.1 Aspectos Macroscópicos	49
4.3.2 Aspectos Microscópicos	50
4.3.2.1 <i>Raiz</i>	50
4.3.2.2 <i>Caule</i>	50
4.3.2.3 <i>Pecíolo</i>	51
4.3.2.4 <i>Folha</i>	52
4.3.3 Histolocalização do Óleo Essencial	55
4.4 Discussão	56
4.5 Referências	60
5 CAPÍTULO II – EXTRAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO ÓLEO DE <i>Ageratum conyzoides</i> L.	65
5.1 Introdução	65
5.2 Material e Métodos	67
5.2.1 Material Vegetal	67
5.2.2 Extração do Óleo Essencial	67
5.2.3 Calculo do Rendimento do Óleo Essencial	67
5.2.4 Caracterização do Óleo por CG/EM	68
5.2.5 Culturas de espécies de <i>Candida</i>	68
5.2.6 Teste da Atividade Antifúngica <i>in vitro</i>	69
5.3 Resultados e Discussão	71
5.3.1 Extração e Rendimento do Óleo Essencial	71
5.3.2 Análise Química	71
5.3.3 Análise Antifúngica	74
5.4 Referências	77
6 CAPÍTULO III – CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA E FÍSICO-QUÍMICA DAS FOLHAS DE <i>Ageratum conyzoides</i> L.	85
6.1 Introdução	85
6.2 Material e Métodos	86
6.2.1 Material Vegetal	86
6.2.2 Prospecção Fitoquímica	87
6.2.3 Caracterização Físico-Química	88

6.3 Resultados e Discussão	89
6.3.1 Caracterização Fitoquímica	89
6.3.2 Caracterização Físico-química	90
5.6 Referências	94
7 CONCLUSÕES	102
REFERÊNCIAS	103

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A busca por alternativas não convencionais para o tratamento de doenças tem se intensificado cada vez mais. As plantas medicinais e/ou seus derivados como agentes terapêuticos naturais já são usadas como opção para essas alternativas. Isso deve-se a crença pelo natural, ao baixo custo, fácil acesso e a diversidade de atividades.

A disponibilidade de produtos naturais no Brasil é de uma riqueza incalculável, no entanto poucas espécies são testadas em ensaios clínicos para serem comercializadas como fitoterápico. A maior parte desses produtos é usada por comunidades na forma de chás, decocção, infusão, suco, tinturas, loções entre outros. E em muitos casos, devido à falta de padronização farmacognóstica podem ocorrer erros na identificação da espécie. O que caracteriza uma falta de controle de qualidade da matéria prima vegetal.

No Brasil, devido ao seu potencial terapêutico, *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) conhecida popularmente por mentrasto ou **catinga de bode** tem seu uso bastante disseminado pelas comunidades. É uma erva daninha aromática com ampla adaptabilidade ambiental. Tem um odor peculiar comparado ao de um bode, e daí o seu nome popular "catanga de bode". Na medicina popular *Ageratum conyzoides* é bastante utilizada como purgante, febrífugo, tratamento de úlceras, anti-inflamatório, analgésico e anestésico. Há uma alta variabilidade dos seus metabolitos secundários, muitos biologicamente ativos, que incluem flavonoides, alcaloides, cumarinas, óleos essenciais e taninos. O óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L., por exemplo, tem a atividade antimicrobiana frente a bactérias, fungos e protozoários.

O uso indiscriminado de antibióticos pela população nos trouxe um dos grandes problemas enfrentados hoje pela classe médica e científica, a resistência bacteriana. Da mesma forma tem se observado resistência aos antifúngicos por cepas de *Candida albicans* e demais espécies. E nas últimas décadas observa-se um aumento na incidência de infecções fúngicas. Dessa forma, o desafio tem sido o de desenvolver estratégias eficazes para o tratamento de doenças fúngicas oportunistas, com o uso de plantas medicinais. Já que a maioria dos antifúngicos clinicamente utilizados tem vários inconvenientes em termos de toxicidade, baixa eficácia e custo. Assim, por existir uma grande demanda por novos antifúngicos de diferentes classes estruturais, é que a comunidade científica tem se dedicado à busca de novos agentes terapêuticos, utilizando as plantas medicinais e/ou seus derivados como fonte de pesquisa por novas biomoléculas de interesse.

Para que o material vegetal torne-se um fitoterápico, deve-se passar por várias etapas até a sua comercialização. Uma das etapas iniciais é a padronização farmacognóstica da espécie que é indispensável para o controle de qualidade da matéria-prima vegetal. Nesse contexto, com o objetivo de estabelecer parâmetros para o controle de qualidade de *Ageratum conyzoides* L., o presente trabalho realizou caracterização farmacobotânica, perfil fitoquímico e físico-química da espécie. Além disso, foi realizada histolocalização, quantificação e caracterização do óleo essencial, bem como avaliação da sua atividade antifúngica.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar padronização farmacognóstica de *Ageratum conyzoides* L., extrair e identificar a composição química do óleo essencial das folhas por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectro de Massas (CG-EM) para avaliar sua atividade antifúngica.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar morfoanatômicamente a espécie;
- Realizar prospecção fitoquímica do extrato metanólico das folhas;
- Caracterizar o perfil físico-químico das folhas de *A. conyzoides* de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira;
- Extrair os óleos essenciais por hidrodestilação calculando o rendimento;
- Caracterizar os óleos essenciais por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM);
- Avaliar a atividade antifúngica *in vitro* do óleo essencial.

REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 *Ageratum conyzoides* L.

A família Asteraceae é constituída por cerca de 1000 gêneros e 25000 espécies em diferentes habitats (VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005; DEL-VECHIO-VIEIRA et al., 2008). Seus membros são na maioria ervas, arbustos, subarbustos, algumas árvores e lianas (CANCELLI; EVALDT; BAUERMANN, 2007; ADEDEJI; JEWOOLA, 2008).

O motivo principal para esta família ser encontrada em diversos habitats é a sua adaptabilidade ambiental. Isso deve-se principalmente à presença de sementes com pápus plumosos, apêndices, estruturas de aderência e metabólitos secundários (VENABLE; LEVIN, 1983; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). Em geral as suas folhas são simples ou lobadas em algumas espécies, alternadas ou opostas e espinhosas em alguns gêneros. As flores são zigomorfas ou actinomorfas. Existindo espécies hermafroditas, masculinas ou femininas (ADEDEJI; JEWOOLA, 2008).

As plantas dessa família são importantes economicamente sejam, ornamentais, medicinais, ervas daninhas e/ou alimentícias. Classificados como erva daninha existem alguns gêneros, dentre eles *Ageratum*, *Tridax* e *Chromolaena* (ADEDEJI; JEWOOLA, 2008). Entre esses gêneros destaca-se *Ageratum* que consiste em aproximadamente 30 espécies. Em especial *A. conyzoides* que possui sinônimos como *A. album* Stend; *A. caeruleum* Hort. ex. Poir.; *A. desf coeruleum* .; *A. cordifolium* Roxb .; *A. hirsutum* Lam .; *A. humile* Salisb .; *A. latifolium* Car .; *A. maritimum* H.B.K .; *A. sims mexicanum* .; *A. obtusifolium* Lam .; *A. odoratum* Vilm. e *Cacalia mentrasto* Vell. (MING, 1999).

A espécie é nativa da América tropical, foi introduzida e naturalizada na Índia espalhando-se para várias partes tropicais e subtropicais do mundo (NOGUEIRA et al. 2010; LEKE et al., 2012). A planta prospera em qualquer solo, é muito comum em lugares desertos, pastagens, terrenos baldios e até mesmo florestas. Considerada uma erva daninha que em campos agrícolas é muito problemática, podendo interferir no crescimento e estabelecimento de várias culturas (SHIRWAIKAR et al., 2003; KONG et al., 2004; BATISH et al., 2006). *A. conyzoides* é conhecido popularmente no Brasil como catanga de bode, catanga de Barrão, erva de São João, mentrasto, erva de São José, picão roxo, erva de santa-lúcia, agerato, camará Iapó, camará jape, erva de santa maria, macela de São João e matruço (JACCOUD,

1961;. AGRA et al., 2008; SANTOS; LIMA; FERREIRA, 2008; CEOLIN, 2009; GARCIA; DOMINGUES; RODRIGUES, 2010; LOPES, 2010;).

Popularmente *Ageratum conyzoides* L. é bastante utilizada como inseticida, purgante, antitérmico, anti-inflamatório, analgésico, anestésico, tratamento de úlceras, diarreia hemorragia e distúrbios mentais (GONZALEZ, 1991; BOUDA et al., 2000; OKUNADE, 2002; SHIRWAIKAR et al., 2003;. MOURA, 2005; NWEZE; OBIWULU, 2009; NOGUEIRA et al., 2010).

A espécie é usada nas formas de chás (decoção), sucos, loções, óleos e tinturas (NDIP et al. 2007). Os usos etnofarmacológicos de acordo com o local de cultivo da espécie *conyzoides* com seus respectivos nomes populares são listados na Tabela 1. Com isso observa-se que há uma variedade imensa de indicações que vão desde as atividades inseticidas a doenças mentais.

Ageratum conyzoides tem uma série de atributos mágicos e supersticiosos, por exemplo, na Costa do Marfim há relatos de que protege os seguidores da Ceita Snake-Sect contra picada de cobra. Na parte ocidental da Nigéria, ela é usada em encantamentos para combater as bruxas através da inalação. No Congo a seiva das folhas nas mãos de jogadores de cartas melhora a sorte (OKUNADE, 2002).

Tabela 1 – Etnofarmacologia, distribuição e nome popular da espécie *Ageratum conyzoides* L.

Local	Nome popular	Uso popular	Referências
ÁFRICA			
Camarões	Erva daninha de bode	Conjuntivite, oftalmia, dor de cabeça; otite, antiemético e problemas vaginais.	BOUDA, et al., 2001; OKUNADE, 2002
Nigéria	Billy Goat Weed	Hemorragia interna como nos casos de ameaça de aborto; úlcera péptica; hemorragia externa associada com feridas; cicatrizante e doenças da pele e diarreia.	SHIRWAIKAR, 2003; NWEZE; OBIWULU, 2009; OKUNADE, 2002
África Central		Queimaduras, antiasmático e antiespasmódico.	OKUNADE, 2002
AMÉRICA			
Brasil	Cabiju, catinga-de-bode, confrei, erva-de-são-joão, mentraste, mentrasto, mentrasto-branco, picão-roxo.	Inflamações do ovário, amenorréia, dismenorréia, reumatismo, diarreias estomacal, contra dores intestinais, anorexia, artrite, depressão, doença dos nervos, colesterol alto, inchação, mulher de resguardo, dor, tirar friagem no corpo (em mulher grávida), resfriado de menstruação, antisséptico, infecções de pele, regulação menstrual, queixas hepáticas, bronquite, anti-inflamatório, cicatrizante, dor de cabeça, parto, antigripal, antiespasmódico menstrual, emenagogo, rins, infecções dos rins, asma.	RODRIGUES; CARVALHO, 2001; AMOROZO, 2002; DI STASI et al., 2002; MONTELES; PINHEIRO, 2007; AGRA et al., 2008; SANTOS; LIMA; FERREIRA, 2008; CEOLIN, 2009; CUNHA; BORTOLOTO, 2011; HOEFFEL et al., 2011; SOBRINHO; GUEDES-BRUNI; CHRISTO, 2011; BRITO; SENNA-VALLE, 2011; LIPORACCI; SIMÃO, 2013;
Colômbia		Inseticida; repelente; e propriedades antialimentar na proteção de culturas contra o ataque de insetos.	GONZALEZ et al., 1991.
ÁSIA			
Vietnã		Doenças ginecológicas	OKUNADE, 2002

3.2 Aspectos Botânicos

A espécie *A. conyzoides* é anual (BATISH et al., 2006), cresce cerca de 30-80 cm podendo chegar a 1 m de altura (OKUNADE, 2002). Seu caule é coberto por pelos brancos, denominados de tricomas. As folhas são opostas, ovais de até 7,5 cm de comprimento com pecíolos longos e também são cobertas de tricomas. Na inflorescência têm-se cerca de 30-50 flores, brancas ou roxas que apresentam menos de 6 mm de diâmetro e dispostas em inflorescências terminais próximas. (JHANSI; RAMANUJAM, 1987; KAUL; NEELANGINI, 1989; PARI et al., 1997; OKUNADE, 2002; SHIRWAIKAR et. al., 2003). O fruto é um aquênio acompanhado de papus e é facilmente disperso pelo vento (MING, 1999). A temperatura ótima de germinação varia de 20 a 25°C (SAUERBORN; KOCH, 1988).

3.3 Aspectos Químicos

A. conyzoides é composto por uma grande diversidade de metabólitos incluindo mono e sesquiterpenos, flavonoides, alcaloides, cumarinas, triterpenos e esteróis e taninos (KASTURI; MANITHOMAS, 1967; GONZALEZ et al., 1991; PARI et al., 1997; OKUNADE, 2002; RANA; BLAZQUEZ, 2003; AKINYEMI, et al., 2005; NOGUEIRA et al., 2009; LIMA et al., 2010; RASHMI; RAJKUMAR, 2011; BOSI et al, 2013 ONUOHA et al., 2013; ODELEYE, et al., 2014; KANYANGA et al., 2014). A maior parte dos estudos de fitoquímica dessa planta relata a caracterização química do seu óleo volátil.

3.3.1 Óleo Essencial

Os óleos essenciais são caracterizados principalmente por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e são identificadas variações na composição de acordo com o local, horário e período de coleta. A extração do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* é realizada preferencialmente, por hidrodestilação em aparelho de clewenger (CASTRO et al., 2004; NEBIÉ et al., 2004; LIMA et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2010). Dentre os monoterpenos encontrados nos óleos essenciais têm-se principalmente limoneno, 1,8-cinelol, linelol e eugenol (RANA; BLAZQUEZ, 2003). Os constituintes majoritários do óleo essencial são os cromenos, precoceno I, precoceno II e o sesquiterpeno α -cariofileno que tem seus teores variados de acordo com o local de cultivo e/ou crescimento espontâneo

(KASTURI; MANITHOMAS, 1967; PARI et al., 1997; RANA; BLAZQUEZ, 2003; NOGUEIRA et al., 2009; LIMA et al., 2010; BOSI et al., 2013). Além desses sesquiterpenos, outros também foram identificados por alguns autores como o α -cubene, Germacreno-D, α -humuleno, γ -cadineno (LIMA et al., 2010), β -sesquifelandreno, β -bourbonano, α -copaene, Galacorine, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidro-7,4-dimetil-1-propilnaptaleno, β -sinesal, 6-metoxiquinolino-1-óxido, d-neradilo, óxido cariofileno, cubenol, bergamoteno, 6-vinil-7-metoxi-2,2'-dimetil-cromeno, 6,10,14-trimetil-2-pentadecanone, farnesol, tetradecanol (RANA; BLAZQUEZ, 2003).

3.3.2 Flavonoides e Flavonas

Os flavonoides são metabólitos que tem como principal atividade biológica a ação antioxidante (MOMESSO et al., 2008). As partes aéreas de *Ageratum conyzoides* apresentam metoxiflavonas como 5,6,7,5'-tetrametoxi-3',4'-metilenodioxiflavona, linderoflavona B, 5'-metoxinobiletin, nobiletin, sinensetin 5,6,8,3',4',5'-hexametoxiflavona e 8-hidroxi-5,6,7,3',4',5'-hexametoxiflavona (GONZALEZ et al., 1991). Yadava e Kumar (1999) isolaram uma isoflavona a partir do extrato das partes aéreas de *A. conyzoides* que foi identificada como 5,7,2',4'-tetrahidroxi-6,3'-di-(3,3-dimetilalil)-isoflavona. Em extração metanólica também das partes aéreas de *A. conyzoides*, Nour e colaboradores (2010) encontraram cinco tipos de flavonoides são eles: euplastin, 5,6,7,5'-tetrametoxi 3',4'-metilenadioxiflavona, 5'-metoxinobilatina, 5,6,7,3',4',5'-hexametoxiflavona e ageconiflanona C. Bosi et al. (2013) utilizando as partes aéreas da planta em floração e não floração, realizaram a extração aquosa e identificaram a hidróxi-5,6,7,8,4',5'-hexametoxiflavona, linderoflavona, hexametoxiflavona. Ambos na mesma proporção para os dois tipos de extratos.

3.3.3 Alcaloides

Inicialmente foi apontada a existência de dois tipos de alcaloides pirrolizidínicos por Ming (1999), 1,2 licopsamine e desifropirrolizidinico com possível atividade hepatotóxica. Posteriormente foram descritos mais alcaloides pirrolizidínicos como licosamina, licosamina N-óxido, dihidrolicopsamina, dihidrolicopsamina N-óxido, acetil-licopsamina, acetil-licopsamina N-óxido. Onde os alcaloides licosamina, acetil-licosamina e licosamina N-óxido

são encontrados em maior concentração no extrato da espécie em fase de floração (BOSI et al., 2013).

3.3.4 Outros metabólitos

Além de todos os constituintes descritos acima há relatos da presença de esteróis como os sitosterol e estigmasterol e o triterpeno fridolina (HUI; LEE, 1970). Benzofuranos foram descritos por Pari e colaboradores (1997), dimetoxi benzilfurano (2-(2'-metiletil)-5,6-dimetoxibenzofurano) e cromonas como a 3-(2'-metilpropil)-2-metil-6,8-dimetoxicrom-4-ona e a 2-(2'-metilprop-2'ênil)-2-metil-6,7-dimetoxicrom-4-ona. Mais recentemente, Harel et al. (2011) isolou a cromona enecalol angelato a partir da extração da planta por diclorometano.

3.4 Aspectos Farmacológicos

3.4.1 Atividade Inseticida

Bouda e colaboradores (2001) testaram o óleo essencial extraído das folhas frente ao gorgulho do milho, *Sitophilus zeamais* observando a mortalidade em todas as concentrações testadas no intervalo de tempo de 24 horas. Lima et al. (2010) verificaram que o óleo essencial de *A. conyzoides* foi tóxico para a lagarta *Spodoptera frugiperda* em todas as concentrações avaliadas ocorrendo mortalidade dose dependente.

O óleo tem capacidade de induzir anormalidades morfogenéticas em larvas do mosquito *Aedes aegypti* ocorrendo mortalidade das larvas em 48 horas após exposição. Além disso, as larvas de *A. aegypti* que não morreram mostraram problemas em completar o seu desenvolvimento. Esses autores atribuíram esta atividade a presença das substâncias precocenos I e II, encontradas em sua composição (MENDONÇA et al., 2005). Assim como Liu e Liu, (2014) que avaliaram o óleo essencial de *Ageratum conyzoides* e seus constituintes majoritários contra *Aedes albopictus*, onde precoceno I e II obtiveram melhor atividade larvicida que o óleo essencial. Sendo assim, os autores sugerem que a atividade está relacionada aos seus compostos majoritários.

Arya e Sahai (2014) também demonstraram uma atividade larvicida do extrato bruto frente ao desenvolvimento da larva e ovulação do mosquito *Culex quinquefasciatus*. Outro

inseto sensível ao óleo de *A. conyzoides*, *Tribolium castaneum* teve mortalidade durante a fumigação *in vitro* após exposição de duas horas (JAYA et al., 2014).

Moreira e colaboradores (2007) avaliaram a atividade do extrato hexânico das folhas de *A. conyzoides* e de quatro compostos isolados deste extrato (5,6,7,8,3', 4', 5'-heptametoxiflavona, 5,6,7,8,3'-pentametoxi-4', 5'-metilenodioxiflavona e cumarina) frente ao inseto adulto de *Rhyzopertha dominica*. e apenas o extrato hexânico apresentou mortalidade após 4 horas de exposição. Essa capacidade inseticida apenas do extrato é atribuída ao sinergismo entre os seus constituintes.

O extrato etanólico das folhas de *Ageratum conyzoides* coletados em Goiana, Brasil, apresentou bom índice de repelência (66%), contra infestação de *Amblyomma cajennense* (Fabricius) (SOARES et al., 2010).

3.4.2 Atividade Alelopática

O potencial alelopático das plantas é dado quando há exposição da mesma à situações de estresse, que podem ser físicos, químicos e/ou biológicos. Dessa forma, Kong, Hu e Xu (2002) avaliaram a alelopátia de *A. conyzoides* quando submetidos a diferentes condições de estresse. Onde não observaram atividade quando os nutrientes eram suficientes, ocorreu dano físico ou quando a planta foi tratada com o herbicida ácido diclorofenoxiacético 2,4-D. Já quando submeteram a planta à escassez de nutrientes e competição por espaço com a espécie *Bidens pilosa*, houve atividade alelopática. Essa alelopátia influenciou de forma negativa no crescimento e desenvolvimento do amendoim, amarato, azevém e pepino. E quando esses alimentos estão infestados por pragas como *Erysiphe cichoracearum* e *Ashbya gossypii* há uma diminuição dos efeitos inibitórios. Isso deve-se a capacidade de defender as plantas contra microrganismos e insetos. Ainda com relação ao crescimento de culturas foi observado por Batish et al. (2006) que resíduos da planta causaram a inibição do crescimento e nodulação em plantações de grão de bico.

Outro estudo demonstrou que a pulverização do óleo de *Ageratum conyzoides* atrai um ácaro predador *Amblyseius newsami* aumentando sua população de menos 0,1 para mais de 0,3 indivíduos por folhas de plantações cítricas (KONG et al., 2004). Alguns estudos apontam essa alelopátia a um número de ácidos fenólicos, gálico, cumálico, protocatecoico, benzóico, p-hidroxibenzóico e ácido cumárico, tais como os flavonóides e campferol, quercetina ou seus glicósidos (OKUNADE, 2002; XUAN et al, 2004).

3.4.3 Atividade Antibacteriana

Ndip et al. (2007) mostram que o extrato de éter de petróleo de *A. conyzoides* apresentou atividade contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Escherichia coli* em todas as concentrações testadas. Já Chah (2006) testou o extrato das folhas coletadas na Nigéria e não observou nenhuma atividade antibacteriana frente a *S. aureus*. Adetutu et al. (2012) avaliaram a atividade antibacteriana do extrato etanólico das folhas e suas frações. Observando uma boa atividade do extrato etanólico, frações de éter de petróleo e clorofórmio, contra *Clostridium perfringens* e *S. aureus*. Já a fração de acetato de etila teve atividade apenas contra *S. aureus*.

Odeleye et al. (2014) mensuraram a concentração inibitória mínima (CIM) de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* que foram 120 mg/ml, enquanto que para *Pseudomonas aeruginosa* e *Shigella dysenteriae* foi 160 mg/ml e 200 mg/ml, respectivamente. Demonstrando uma sensibilidade dessas bactérias ao extrato etanólico da planta.

3.4.4 Atividade Antifúngica

O óleo de *A. conyzoides* teve sua atividade antifúngica testada frente a *Alternaria citrii*, *Aspergillus fumigatus*, *A. oryzae*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium oxysporum*, *F. solani*, *Helminthosporium compactum*, *Macrophomina phaseolina*, *Sclerotium rolfsii*, *Sporotrix shenkii* e *Trichophyton mentagrophyte* e demonstrou atividade apenas contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Sclerotium rolfsii* e *Trichophyton mentagrophytes* (PATRNAIK; SUBRAMANYAM; KOLE, 1996).

Espécies de *Aspergillus*, um fungo muito frequente em plantações de grãos, produzem aflotoxina B1 que é considerada um metabólito altamente tóxico na agricultura. Nogueira e colaboradores (2010) e Patil et al. (2009) avaliaram a inibição do crescimento de duas espécies de *Aspergillus*. Onde Patil et al. (2009) obtiveram inibição dose dependente do crescimento de *Aspergillus parasiticus* com diferentes concentrações do óleo de *A. conyzoides*. Além de inibir em 84% a produção de aflotoxina B1. Já Nogueira et al. (2010) demonstram que o óleo essencial inibe o crescimento de *A. flavus* em 48% e a inibição da produção de sua aflotoxina é dose dependente. Esper et al. (2014), avaliando a atividade de vários óleos

essenciais, sobre a aflotoxina de *Aspergillus flavus*, observaram que *A. conyzoides* inibe em 100% o crescimento dessa espécie na concentração de 60 µg.

Morais et al. (2014) examinaram a inibição do crescimento do fungo *Leucoagaricus gongylophorus*, que auxilia por sinergismo no crescimento de formigas cortadeiras, pelo extrato das folhas de *A. conyzoides*. Observaram que na concentração de 25 mg/mL o extrato já reduzia a biomassa do fungo e na concentração de 100 mg/mL eliminou em 100% a colonização.

Garcia e colaboradores (2012) estudaram o efeito de óleos e extratos vegetais sobre o crescimento do micélio de *Sclerotinia sclerotiorum*. Os extratos vegetais estudados foram *Schinus molle* L. (aroeirinha), *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca), *Artemisia absinthium* L. (losna), *Syzygium cumini* L. (jambolão), *Ruta graveolens* L. (arruda), *Manihot esculenta* Crantz (mandioca), *Melia azedarach* L. (Santa Bárbara) e *Piper aduncum* L. (pimenta longa) na concentração de 30%. Onde os extratos de Santa Bárbara, mentrasto e arruda inibiram em 25% o crescimento micelial e a pimenta longa com melhor atividade, inibiu 43%.

Fiori et al. (2000) utilizando o extrato bruto das folhas de *A. conyzoides*, *Achillea millefolium*, *Cymbopogon citratus* e *Eucalipto citriodora*, avaliaram a fungitoxicidade *in vitro* de tais extratos sobre o fungo *Didymelle bryoniae*. Dentre os extratos avaliados, *A. conyzoides* e *E. citriodora* apresentaram melhor atividade inibindo em 100% do crescimento micelial do fungo, na concentração de 100 µL.

Kong, Hu e Xu (2002) observaram que os compostos voláteis de *A. conyzoides* agredidos por *Erysiphe cichoracearum* inibiu o crescimento dos fungos *Rhizoctonia solani*, *Botrytis cinerea* e *Sclerotinia sclerotiorum*. Além disso, *A. conyzoides* expostos a *Ashbya gossypii* produziram compostos voláteis capazes de matar os seguintes insetos *Tribolium confusum* (adulto), *Mythimna separata* (terceira larva) e *Culex pipiens* (quarta larva). Os mesmos fungos e insetos foram testados com o constituinte majoritário do óleo. No caso, precoceno II e não foi observada nenhuma atividade destacando-se assim a importância do sinergismo dos constituintes do óleo.

3.4.5 Atividade Antiparasitária

Usando um extrato etanólico de toda a planta coletada na Nigéria, Nweze e Obiwulu (2009) mostram que o extrato reduziu a produção de oocistos de *Eimeria tenella* nas fezes das

aves (frangos) infectadas de forma constante até que obteve crescimento zero após 18 dias de tratamento. Esta atividade foi semelhante à causada pelo amprolium, um fármaco anti-coccidiano padrão. O extrato nas concentrações de 3000 mg/kg não se mostrou tóxico, sendo assim de uso seguro.

Alguns autores relataram a atividade antiparasitária dos compostos metoxiflavonoides. Por exemplo, um extrato das partes aéreas, no período de floração realizado por Nour e colaboradores (2010) foram isolados flavonoides metoxilados e testadas suas atividades antiparasitárias. De todos, apenas o composto ageconiflavone C demonstrou atividade significativa contra *Tripanossoma brucei rhodesiense* e *Leishmania donovani*. Já o extrato bruto teve atividade significativa contra todos os protozoários testados *T. brucei rhodesiense*, *Tripanossoma cruzi*, *Leishmania donovani* e *Plasmodium falciparum*. Owuor et al. (2012) em estudo com extratos da planta coletada em Nariobi, Quênia também observaram atividade antiparasitária contra *Leishmania donovani*.

Chinwe et al. (2010) apresentaram em seus resultados os efeitos do sinergismo entre o extrato aquoso da planta e duas drogas usadas no tratamento da malária, cloroquina e atesunate. A associação de *A. conyzoides* e cloroquina (100:10) e *A. conyzoides* e atesunate (100:4) produziu uma inibição absoluta da parasitemia de *Plasmodium berghei*, no 14º e 7º dias de tratamento respectivamente. Este efeito aditivo foi observado em todas as doses de combinação utilizadas. O que sugerem uma potente atividade anti-malária decorrente do sinergismo entre o extrato e estas drogas. Além disso, até o 14º dia, nenhuma forma de recrudescência foi vista nas duas combinações de medicamentos, pois a depuração da parasitemia foi consistente até o esse dia.

Melo e colaboradores (2011) avaliaram o óleo essencial de *A. conyzoides* sobre vermes adultos de *Schistosoma mansoni* comparado com o praziquantel, droga utilizada no tratamento de parasitoses. O óleo demonstrou, na concentração de 100 µg/ml, uma boa atividade antiparasitária matando 75% dos vermes machos e 100% das fêmeas. Com isso os autores mostram que o óleo essencial não só exibiu atividade esquistossomicida *in vitro*, mas também indicou que *S. mansoni* fêmeas são mais suscetíveis.

Shailajan et al. (2013) realizaram uma extração hidroalcoólica das folhas de *A. conyzoides* e testaram sua atividade antiparasitária frente *Pediculus humanus capitis*, um ectoparasita conhecido popularmente por piolho. Onde o extrato na concentração de 20% teve a mesma atividade que o controle, permethrin, fármaco bastante usado para combate da infestação pelo ectoparasita.

Segundo Teixeira e colaboradores, (2014) o extrato de *A. conyzoides* causou alta mortalidade das formas promastigota e tripomastigotas de *Leishmania amazonensis* em todas as concentrações testadas. Outro parasita que a planta apresentou atividade foi *Heligmosomoides bakeri* onde Ponè et al. (2011) observaram que houve inibição dose dependente, das taxas de embrionamento, taxa de eclosão e de mortalidade. E entre os as frações estudadas, o extrato etanólico teve ação semelhante ao controle, mebendazol, nas duas concentrações de estudo 2,5 e 3,75 mg/mL.

3.4.6 Atividade Anti-inflamatória

Moura e colaboradores (2005) em Pernambuco avaliaram a atividade anti-inflamatória do extrato das partes aéreas de *Ageratum conyzoides* por dois métodos clássicos a artrite induzida por formaldeído e granuloma induzida por pellet de algodão. O extrato demonstrou um efeito anti-inflamatório nos dois modelos de teste na concentração de 250 mg/kg. Além disso, não teve nenhuma alteração no nível das transaminases séricas durante o curto período de tratamento. Estas propriedades farmacológicas pode explicar o uso popular de *A. conyzoides* para fins anti-inflamatórios.

Segundo Mattos (1988), o extrato aquoso da planta inteira (folhas, flores, caule e raiz) controlou eficazmente a artrose, através de uma diminuição da dor e da inflamação e até mesmo a melhoria na mobilidade articular, após apenas uma semana de tratamento. Marques-Neto et al. (1988) em ensaios clínicos com pacientes com artrose, administraram o extrato aquoso, também da planta inteira, e relataram um efeito analgésico em 66% dos pacientes além disso 24% dos pacientes apresentaram melhoria na mobilidade articular e não foram observados efeitos colaterais.

3.4.7 Atividade Cicatrizante

O extrato etanólico de *A. conyzoides* foi preparado e estudou-se seu poder cicatrizante em ratos. Uma ferida aberta por excisão na parte de trás de cada rato foi realizada e 200 µL (40 mg/kg de peso corporal) do extrato de *A. conyzoides* foi aplicado topicamente uma vez por dia para os ferimentos tratados. Os parâmetros bioquímicos tais como proteína total, colágeno total foram avaliados nos dias 4, 8 e 12 após o ferimento. *A. conyzoides* aumentou a proliferação celular e síntese de colágeno e as feridas tratadas com o extrato tiveram uma

melhora nas taxas de epitelização e contração da ferida. Além disso, foi observado um aumento de 40% na resistência à tração do tecido tratado. O teor de colágeno foi aumentado em 54% em comparação com o controle no 4º dia, 100% no 8º e reduzido para 30% no 12º (ARULPRAKASH et al., 2012).

Na Nigéria o extrato das folhas de *Ageratum conyzoides* mostrou atividade cicatrizante, onde em dez dias houve total cicatrização das feridas em ratos. Os autores atribuíram essa atividade ao poder antibacteriano do extrato (OLADEJO et al., 2003).

3.4.8 Atividade Citotóxica

Adetutu et al. (2012) avaliaram a atividade citotóxica do extrato e frações das folhas de *A. conyzoides* utilizando carcinoma de pulmão em crescimento (SK-MES 1 e SK-LU 1) e fibroblastos de pele (FS5) pelo método de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazolium bromido (MTT). Observaram uma atividade citotóxica para os tumores de pulmão, em todas as frações. Já em relação aos fibroblastos de pele foi observada discreta atividade citotóxica. Cromenos citotóxicos e kaempferol isolado a partir do extrato de *A. conyzoides* pode ser o metabólito ativo responsável pelos efeitos citotóxicos observado neste estudo.

3.4.9 Atividade Hipoglicemiante

Nyunai et al. (2006) avaliaram a atividade antidiabética do extrato aquoso das folhas de *Ageratum conyzoides* que causou uma redução de glicose no sangue de ratos diabéticos em 21,31% após 4 horas da administração oral de 300 mg/kg. Além de não observar toxicidade aguda na concentração administrada. Além disso, Adebayo et al. (2010) em estudo de toxicidade do precoceno II extraído de *A. conyzoides* observaram uma diminuição significativa no nível de glicose no soro dos ratos tratados, sugerindo, assim, que o composto possui atividade hipoglicemiante.

Agunbiade e colaboradores (2012) descreveram em seus experimentos um efeito hipoglicemiante relativamente baixo do extrato aquoso de *A. conyzoides*. Sendo assim os autores indicam o uso desse extrato em combinações com outros hipoglicemiantes de preferência também de origem vegetal.

3.4.10 Outras Atividades

Shirwaikar et al. (2003) observou que o extrato etanólico do *A. conyzoides* na Índia teve atividade gastroprotetora mais relevante que o misoprostol na ulceração induzida pelo ibuprofeno. Nas úlceras por estresse e por álcool sua atividade foi comparada a famotidina e obteve melhores resultados.

A fração solúvel em água (FSA) do extrato aquoso das folhas de *A. conyzoides* teve capacidade de induzir um efeito relaxante direto no duodeno e útero de ratos. O efeito relaxante da fração é dose dependente e permitiu a construção de concentração bem definida. Onde em concentração de 0,2 mg/ml a FSA resultou numa inibição de 61,3% da resposta contrátil induzida pela oxitocina além de induzir uma redução significativa na capacidade de resposta do útero para a acetilcolina. A incubação de músculo liso duodenal com FSA também inibiu a atividade contrátil provocada pela acetilcolina. A presença de teofilina no banho do órgão induz um deslocamento para a direita da curva que foi aumentada pela presença da FSA de forma dose dependente. Este comportamento sugere uma ação sinérgica de teofilina e FSA (SILVA; CAPAZ; VALE, 2000).

Arcanjo et al., (2012) relataram pela primeira vez uma atividade do extrato etanólico de *A. conyzoides* frente *Artemia salina*. Com isso, pode-se afirmar que o mesmo possui atividade antitumoral que também foram descritas anteriormente (RAVISHANKAR et al., 1994; MOMESSO et al., 2009).

3.5 Toxicidade

Estudos de toxicidade envolvendo produtos naturais são na maioria sobre o efeito hepatotóxico, nefrotóxico e neurotóxicos. Essas reações se dão pela presença de metabólitos primários ou secundários particulares para cada tipo de toxicidade (DIALLO et al., 2014; MORAIS et al., 2014).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 26, de 13 de maio de 2014 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, *A. conyzoides* encontra-se no anexo I, lista de espécies que não podem ser utilizadas na composição de produtos tradicionais fitoterápicos.

São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em

dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. A segurança e a efetividade dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser comprovadas por uma das opções seguintes: comprovação de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos; ou registro simplificado (BRASIL, 2014).

Morais et al. (2014) mostraram, através de ensaios de toxicidade, que o extrato hidroalcoólico de *Ageratum conyzoides* pode ser tóxico para o fígado humano, rim e células sanguíneas em longos períodos de tratamento. Atribuindo aos efeitos tóxicos a presença de alcaloides totais, especialmente para alcaloides pirrolizidínicos presentes na planta.

Diallo et al. (2014) realizaram estudo de toxicidade crônica por 90 dias e observaram um aumento relativo do fígado, baço e rim em comparação ao grupo controle. Com relação aos parâmetros bioquímicos houve aumento significativo da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e glicose no sangue. Além disso, uma elevação das plaquetas associada a uma anemia normocrômica. Já Moura e colaboradores (2005) encontraram apenas uma redução de TGP na concentração de 500 mg/kg em ensaio de toxicidade crônica, todos os outros parâmetros encontraram-se normais. Estes efeitos tóxicos podem ser atribuídos aos seus alcaloides totais especialmente para os pirrolizidínicos que estão presentes nessa planta (WIDENFELD; RODER, 1991; MENDONÇA et al., 1995).

Em contrapartida Verma e colaboradores (2013) observaram efeito hepatoprotetor de extratos a base de acetona e hexano de *A. conyzoides*, avaliando as atividades sobre diferentes biomarcadores para lesão hepática como TGP, TGO, lactato desidrogenase (LDH) e gama glutamil transpeptidase (GGT). Avaliaram ainda a atividade sobre proteína total, albumina, globulina e níveis de ureia, creatinina, bilirrubina não conjugada e conjugada no sangue de animais expostos ao acetaminofeno. Demonstrando que ambos os extratos foram capazes de restaurar os níveis de TGO, TGP, bilirrubina e de lactato desidrogenase (LDH) como um indicador da estabilização da membrana plasmática bem como a reparação de danos do tecido hepático causadas pelo acetaminofeno.

Adebayo et al. (2010) avaliaram a toxicidade de Precoceno II isolado de *A. conyzoides* e não observaram nenhuma variação significativa nos níveis de TGO, TGP, proteína total, albumina, bilirrubina total, ureia e creatinina. Além disso, os cortes histológicos não demonstraram lesões, sugerindo assim que não há toxicidade do composto para o fígado e rim.

3.6 Referências

ADAMS, C. D. *Compositae In Flora of West Tropical Africa*, 2º ed., F. N. Hepper (ed.), Crown Agents, London. 1963.

ADEBAYO, A. H.; ZENG, G. Z.; ZHANG, Y. M.; JI, C. J.; AKINDAHUNSI, A. A.; TAN, N. H. Toxicological evaluation of precocene II isolated from *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) in Sprague Dawley rats. **African Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 20, p. 2938-2944, 2010.

ADEBAYO, A. H.; TAN, N. H.; AKINDAHUNSI, A. A., ZENG GZ, ZHANG YM. Anticancer and antiviral scavenging activity of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Pharmacog Mag.**, v. 6, p. 62-66, 2010.

ADEDEJI, O.; JEWOOLA O.A. Importance of Leaf Epidermal Characters in the Asteraceae Family. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca**, v. 36, n. 2, p. 7-16, 2008.

ADETUTU, A.; MORGAN, W. A.; CORCORAN, O.; CHIMEZIE, F. Antibacterial activity and *in vitro* cytotoxicity of extracts and fractions of *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth. stem bark and *Ageratum conyzoides* Linn. Leaves. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 34, p. 478–483, 2012.

AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIA, I. J. L. D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Rev Bras Farmacognosy**, v. 18, p. 472-508, 2008.

AGUNBIADE, O. S.; OJEZELE, O. M.; OJEZELE, J. O.; AJAYI, A. Y. Hypoglycaemic activity of commelina africana and *Ageratum conyzoides* in relation to their mineral composition. **African Health Sciences**, v. 12, n. 2, 2012.

AKINYEMI, K. O.; OLADAPO, O.; OKWARA, C. E.; IBE, C. C.; FASURE, K. A. Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1-7, 2005.

ARCANJO, D. D. R. A.; ALBUQUERQUE, A. C. M. A.; MELO-NETO, B. B.; SANTANA, L. C. L. R. B.; MEDEIROS, M. G. F. B.; CITÓ, A. M. G. L. C. Bioactivity evaluation against *Artemia salina* Leach of medicinal plants used in Brazilian Northeastern folk medicine. **Braz. J. Biol.**, v. 72, n. 3, p. 505-509, 2012.

ARULPRAKASH, K.; MURUGAN, R.; PONRASU, T.; IYAPPAN, K.; GAYATHRI, V. S.; SUGUNA, L. Efficacy of *Ageratum conyzoides* on tissue repair and collagen formation in rats. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 37, p. 418–424, 2012.

ARYA, N.; SAHAI, N. Mosquito larvicidal and chemosterilant activity of *Ageratum conyzoides* against *Culex quinquefasciatus*. **International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science**, v.3, n. 4, p. 671-676, 2014.

BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KAURS, S.; KOHLI, R. K. Phytotoxicity of *Ageratum conyzoides* residues towards growth and nodulation of *Cicer arietinum*. **Agriculture, Ecosystems and Environment**, v. 113, p. 399-401, 2006.

BOSI, C. F.; ROSA, D. W.; GROUGNET, R.; LEMONAKIS, N.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, A. BIAVATTI, L. M. W. Pyrrolizidine alkaloids in medicinal tea of *Ageratum conyzoides*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n.3, p. 425-432, 2013.

BOUDA, H.; TAPONDJOU, L. A.; FONTEM, D. A.; GUMEDZOE, M.Y.D. Effect of essential oils from leaves of *Ageratum conyzoides*, *Lantana camara* and *Chromolaena odorata* on the mortality of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera, Curculionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 37, p. 103-109, 2001.

BRASIL, Resolução RDC 26 – Dispõe sobre o registro de fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos no Brasil. **ANVISA, Diário Oficial da União, Brasília** – DF, maio, 2014.

BRITO, M. R.; SENNA-VALLE, L. Plantas medicinais utilizadas na comunidade caiçara da Praia do Sono, Paraty, Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 25, n. 2, p. 363-372. 2011.

CANCELLI, R. R.; EVALDT, A. C. P.; BAUERMAN, S. G. Contribuição à morfologia polínica da família Asteraceae martinov. no Rio Grande do Sul - Parte I. **Pesquisas botânica**, n. 58, p. 347-374, 2007.

CASTRO, H. G.; OLIVEIRA, L. O.; BARBOSA, L. C. A.; FERREIRA, F. A.; SILVA, D. J. H.; MOSQUIM, P. R.; NASCIMENTO, E. A. Teor e composição do óleo essencial de cinco acessos de mentrasto. **Quim. Nova**, v. 27, n. 1, p. 55-57, 2004.

CEOLIN, T.; HECK, R. M.; BARBIERI, R. L.; SOUZA, A. D. Z.; RODRIGUES, W. F.; VANINI, M. Plantas medicinales utilizadas como calmantes por los agricultores ecológicos de la región sur do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev enfermagem UFPE on line**, v. 3, n. 4, p.1034-1041, 2009.

CHAH, K. F.; EZE, C. A.; EMUELOSI, C. E.; ESIMONE, C. O. Antibacterial and wound healing properties of methanolic extracts of some Nigerian medicinal plants. **Journal Ethnopharmacol**, v. 8, p.104. 2006.

CHINWE, U. V.; EKWUNIFE, O. I.; EPUEKE, E. A.; UBAKA C. M. Antimalarial activity of *Ageratum conyzoides* in combination with chloroquine and artesunate. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 943-947, 2010.

CUNHA, S. A.; BORTOLOTTI, I. M. Etnobotânica de Plantas Medicinais no Assentamento Monjolinho, município de Anastácio, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 25, n. 3, p. 685-698, 2011.

DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; BARBOSA, M. V. D.; LOPES, B. C.; SOUSA, O. V.; SANTIAGO-FERNANDES, L. D. R.; ESTEVES, R. L.; KAPLAN, M. A. C. Caracterização morfoanatómica de *Ageratum fastigiatum* (Asteraceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, p. 769-776, 2008.

DIALLO, A.; EKLU-GADEGBEKU, K.; AMEGBOR, K.; AGBONON, A.; AKLIKOKOU, K.; CREPPY, E.; GBEASSOR, M. *In vivo* and *in vitro* toxicological evaluation of the hydroalcoholic leaf extract of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 1214–1218, 2014.

ESPER, R. H.; GONÇALEZ, E.; MARQUES, M. O. M.; FELICIO, R. C.; FELICIO, J. D. Potential of essential oils for protection of grains contaminated by aflatoxin produced by *Aspergillus flavus*. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, n. 269, p. 1-5, 2014.

FIORI, A. C. G.; SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; VIDA, J. B.; SCAPIM, C. A.; CRUZ, M. E. S.; PASCHOLATI, S. F. Antifungal Activity of Leaf Extracts and Essential Oils of some Medicinal Plants against *Didymella bryoniae*. **J. Phytopathology**, v. 148, p. 483-487, 2000.

GARCIA, R. A.; JULIATTI, F. C.; BARBOSA, K. A. G.; CASSEMIRO, T. A. Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum* antifungal activity of vegetable oils and extracts against *Sclerotinia sclerotiorum*. **Biosci. J.**, v. 28, n. 1, p. 48-57, 2012.

GONZALEZ, A. G.; AGUIAR, Z. E.; GRILLO, T. A.; LUIS, J. G.; RIVERA, A.; CALLE, J. Methoxyflavones from *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 1, n. 4, p. 691-711, 1991.

HAREL, D.; KHALID, S. A.; KAISER, M.; BRUN, R.; WÜNSCH, B.; SCHMIDT, T. J. Encecalol angelate, an unstable chromene from *Ageratum conyzoides* L.: Total synthesis and

investigation of its antiprotozoal activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 620–625, 2011.

HOEFFEL, J. L. M.; GONÇALVES, N. M.; FADINI, A. A. B.; SEIXAS, S. R. C. Conhecimento tradicional e uso de plantas medicinais nas apas's Cantareira/sp e Fernão Dias/MG. **Revista VITAS – Visões Transdisciplinares sobre Ambiente e Sociedade**, n. 1, 2011.

HUI, W. H.; LEE, W. K. Triterpenoid and steroid constituents of some *Lactuca* and *Ageratum* species of Hong Kong. **Phytochemistry**, v. 10, p. 899, 1971.

JACCOUD, S. R. J. Contribuição para o estudo farmacognóstico do *Ageratum conyzoides* L. **Revista Brasileira de Farmácia** v. 42, p. 177-197, 1961.

JAYA; SINGH, P.; PRAKASH, B.; DUBEY, N. K. Insecticidal activity of *Ageratum conyzoides* L., *Coleus aromaticus* Benth. and *Hyptis suaveolens* (L.) Poit essential oils as fumigant against storage grain insect *Tribolium castaneum* Herbst. **J Food Sci Technol**, v. 51, n. 9, p. 2210–2215, 2014.

JHANSI, P.; RAMANUJAM, C. G. K. Pollen analysis of extracted and squeezed honey of Hyderabad, India. **Geophytology**, v. 17, p. 237–240, 1987.

KASTURI, T. R.; MANITHOMAS, T. Essential Oil of *Ageratum conyzoides* - Isolation and structure of two new constituents. **Tetrahedron Letters**, n. 27, p. 2573-2575, 1967.

KAUL, M.L.H.; NEELANGINI, S. Male sterility in diploid *Ageratum conyzoides* L. **Cytologia**, v. 54, p. 445–448, 1989.

KONG, C.; FEI, F.; WENJU, L.; PENG, W.; YONG, J. Allelopathic potential of *Ageratum conyzoides* at various growth stages in different habitats. **Allelopathy Jr**, v. 13, n. 2, p. 33-40, 2004.

KONG, C.; HU, F.; XU, X. O. Allelopathic potential and chemical constituents of volatiles from *Ageratum conyzoides* under stress. **Journal of Chemical Ecology**, v. 28, n. 6, 2002.

LEKE, W. N.; BROWN, J. K.; LIGTHART, M. E.; SATTAR, N.; NJUALEM, D. K.; KVARNHEDEN, A. *Ageratum conyzoides*: A host to a unique begomovirus disease complex in Cameroon. **Virus Research**, v. 163, p. 229-237, 2012.

LIMA, R. K.; CARDOSO, M. G.; MORAES, J. C.; ANDRADE, M. A.; MELO, B. A.; RODRIGUES, V. G. Caracterização química e atividade inseticida do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. sobre a lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (SMITH, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae). **Biosci. J.**, v. 26, n. 1, p. 1-5, 2010.

LIPORACCI, H. S. N.; SIMÃO, D. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 529-540, 2013.

LIU, X. C.; LIU, Z. L. Evaluation of larvicidal activity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. aerial parts and its major constituents against *Aedes albopictus*. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 2, n. 4, p. 345-350, 2014.

MARQUES-NETO, J. F.; LAPA, A.; KUBOTA, M. Efeitos do *Ageratum conyzoides* Lineé no tratamento da artrose. **Rev. Bras. Reumat.**, v. 28, n. 4, p. 34-37, 1988.

MATTOS, F. J. A. Plantas medicinais: Boldo, colônia e mentrasto. **O povo, Univ. Aberta, Fortaleza**, v. 27, p. 2-3, 1988.

MELO, N. I. MAGALHAES, L. G.; CARVALHO, C. E.; WAKABAYASHI, K. A. L.; AGUIAR, G. P.; RAMOS, R. C.; MANTOVANI, A. L. L.; TURATTI, I. C. C.; RODRIGUES, V.; GROppo, M.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C. S.; CROTTI, A. E. M. Schistosomicidal Activity of the Essential Oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against Adult *Schistosoma mansoni* Worms. **Molecules**, v. 16, p. 762-773, 2011.

MENDONÇA, C. J.; TRIGO, J. R.; BARATA, L. E. S.; SERRA, G. E. Alcalóides Hepatotóxicos (Pirrolizidínicos) em *Ageratum conyzoides* (Resumo 16.45). **X Reuniã Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental**. Serra Negra—SP, Brasil 1995.

MENDONÇA, F. A.; SILVA, K. F.; SANTOS, K. K.; RIBEIRO JÚNIOR, K. A.; SANT'ANA, A. E. Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. **Fitoterapia**, v.76 n. 7-8, p. 629-36. 2005.

METCALFE, C. R.; CHALK, L. **Anatomy of the Dicotyledons**. London: Oxford Univ Press. v. 1, 1950.

MING, L. C. *Ageratum conyzoides*: A Tropical Source of Medicinal and Agricultural Products. Reprinted from: **Perspectives on new crops and new uses**, J. Janick (ed.), ASHS Press, Alexandria, VA., 1999.

MOMESSO, L. S.; MOURA, R. M. X.; CONSTANTINO, D. H. J. Atividade antitumoral do *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 3, p. 660-663, 2009.

MORAIS, W. C. C.; LIMA, M. A. P.; ZANUNCIO, J. C.; OLIVEIRA, M. A.; BRAGANÇA, M. A. L.; SERRÃO, J. E.; LUCIA, T. M. C. D. Extracts of *Ageratum conyzoides*, *Coriandrum sativum* and *Mentha piperita* inhibit the growth of the symbiotic fungus of leaf-cutting ants. **Industrial Crops and Products**, v. 61, 2014.

MOREIRA, M. D.; PICANÇO, M. C.; BARBOSA, L. C. A.; GUEDES, R. N. C.; BARROS, E. C.; CAMPOS, M. R. Compounds from *Ageratum conyzoides*: isolation, structural elucidation and insecticidal activity. **Pest Manag Sci**, v. 63, p. 615–621, 2007.

MOURA, A. C. A.; SILVA, E. L. F.; FRAGA, M. C. A.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; MAIA, M. B. S. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **Phytomedicine**, v. 12, p. 138–142, 2005.

NDIP, R. N.; TARKANG, A. E. M.; MBULLAH, S. M.; LUMA, H. N.; MALONGUE, A.; NDIP, L.; NYONGBELA, M. K.; WIRMUM, C.; EFANGE, S. M. N. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, p. 452–457, 2007.

NÉBIÉ, R. H. C.; YAMÉOGO, R. T.; BÉLANGER, A.; SIB, F. S. Composition chimique des huiles essentielles d'*Ageratum conyzoides* du Burkina Faso. **C. R. Chimie**, v. 7, p. 1019–1022, 2004.

NOGUEIRA, J. H. C.; GONÇALEZ, E.; GALLETI, R. S.; FACANALI, R.; MARQUES, M. O.M.; FELÍCIO, J. D. *Ageratum conyzoides* essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137 p. 55–60, 2010.

NOUR, A. M. M.; KHALID, S. A.; KAISER, M.; BRUN, R.; ABDALLA, W. E.; SCHMIDT, T. J. The antiprotozoal activity of methylated flavonoids from *Ageratum conyzoides* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, p. 127–130, 2010.

NWEZE, N. E.; OBIWULU, I. S. Anticoccidial effects of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, p. 6-9, 2009.

ODELEYE, O. P.; OLUYEGE, J. O.; AREGBESOLA, O. A.; ODELEYE, P.O. Evaluation of preliminary phytochemical and antibacterial activity of *Ageratum conyzoides* (L) on some clinical bacterial isolates. **The International Journal Of Engineering And Science**, v. 3, n. 6, p. 1-5, 2014.

OKUNADE, A. L. *Ageratum conyzoides* L. Asteraceae. **Fitoterapia**, v. 73, p. 1-16, 2002.

OLADEJO, O. W.; IMOSEMI, I.O.; OSUAGWU, F. C.; OLUWADARA, O. O.; AIKU, A.; ADEWOYIN, O.; EKPO, O. E.; OYEDELE, O. O.; AKANG, E. E. U. Enhancement of cutaneous wound healing by methanolic extracts of *Ageratum conyzoides* in the wistar rat. **African Journal of Biomedical Research**, v. 6, n. 1, p. 27-31, 2003.

OLIVEIRA, F.; SAITO, M. L.; GARCIA, L. O. Caracterização farmacognóstica da droga e do extrato fluido de mentrasto *Ageratum conyzoides* L. **Lecta**, v.11, p.63-100, 1993.

ONUOHA, O. G.; AYO, J. A.; OSUAGWU, V.; IRUOLAJE, F. O. Investigation of the antibacterial activity of *Ageratum conyzoides* extract on microorganisms isolated from septic wound. **Topclass Journal of Herbal Medicine**, v. 2, n. 8, p. 182-188, 2013.

OWUOR, B. O.; OCHANDA, J. O.; KOKWARO, J. O.; CHERUIYOT, A. C.; YEDA, R. A.; OKUDO, C. A.; AKALA, H. M. In vitro antiplasmodial activity of selected Luo and Kuria medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 779–781, 2012.

PARI, K.; RAO, P. J.; SUBRAHMANYAM, B.; RASTHOGI, J. N.; DEVAKUMAR, C. Benzofuran and other constituents of the essential oil of *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 4, p. 274-277, 1997.

PATIL, R. P.; NIMBALKAR, M. S.; JADHAV, U. U.; DAWKARC, V. V.; GOVINDWARC, S. P. Antiaflatoxic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L. **J Sci Food Agric**, v. 90, p. 608–614, 2010.

PATTNAIK, S.; SUBRAMANYAM, V. R.; KOLE, C. Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro. **Microbios**, v.86, n.349, p.237-246, 1996.

PONÈ, J. W.; TANKOUA, O. F.; YONDO, J.; KOMTANGI, M. C.; MBIDA, M.; BILONG, C. F. The In Vitro Effects of Aqueous and Ethanolic Extracts of the Leaves of *Ageratum conyzoides* (Asteraceae) on Three Life Cycle Stages of the Parasitic Nematode *Heligmosomoides bakeri* (Nematoda: Heligmosomatidae). **Veterinary Medicine International**, 2011.

RANA, V. S.; BLAZQUEZ, M. A. Chemical composition of the volatile oil of *Ageratum conyzoides* aerial parts. **The international Journal of Aromatherapy**, v. 13, n. 4, p. 203-206, 2003.

RASHMI, S.; RAJKUMAR, H. G. Preliminary Phytochemical Analysis and *in Vitro* Evaluation of Antifungal Activity of Five Invasive Plant Species against *Macrophomina Phaseolina* (Tassi) Goid. **International Journal of Plant Research**, v. 1, n. 1, p. 11-15, 2011.

RAVISHANKAR, T.; VEDAVALLI, L.; NAMBI, A. A.; SELVAM, V. Role of tribal people in the conservation and utilisations of plant genetic resources. **Madras: MSSRF**, 1994.

SANTOS, M. R. A.; LIMA M. R.; FERREIRA M. G. R. Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, em Rondônia. **Horticultura Brasileira**, v. 26, p. 244-250, 2008.

SHAILAJAN, S.; WADKE, P.; JOSHI, H.; TIWARI, B. Evaluation of quality and efficacy of an ethnomedicinal plant *Ageratum conyzoides* L. in the management of pediculosis. **Journal of Young Pharmacists**, v. 5, p. 139-143, 2013.

SHIRWAIKAR, A.; BHILEGAONKAR, P. M.; MALINI, S.; KUMAR, J. S. The gastroprotective activity of the ethanol extract of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 86, p. 117–121, 2003.

SILVA, M. J. M.; CAPAZ, F. R.; VALE, M. R. Effects of the Water Soluble Fraction from Leaves of *Ageratum conyzoides* on Smooth Muscle. **Res. Phytother.**, v. 14, p. 130–132, 2000.

SOARES, S. F.; BORGES, L. M. F.; BRAGA, R. S.; FERREIRA, L. L.; LOULY, C. C. B.; TRESVENZOL, L. M. F.; PAULA, J. R.; FERRI, P. H. Repellent activity of plant-derived compounds against *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) nymphs. **Veterinary Parasitology**, v. 167, p. 67–73, 2010.

SOBRINHO, F. A. P.; GUEDES-BRUNI, R. R.; CHRISTO, A. G. Uso de plantas medicinais no entorno da Reserva Biológica de Tinguá, Nova Iguaçu, RJ. **Rev. Acad. Ciênc. Agrár. Ambient. Curitiba**, v. 9, n. 2, p. 195-206, 2011.

TEIXEIRA, T. L.; TEIXEIRA, S. C.; SILVA, C. V.; SOUZA, M. A. Potential therapeutic use of herbal extracts in trypanosomiasis. **Pathogens and Global Health**, v. 108, n. 1 p. 30-36, 2014.

VENABLE, D. L.; LEVIN, D. A. Morphological dispersal structures in relation to growth habit in the Compositae. **Plant Systematic Evolution**. v. 143, p. 1-16. 1983.

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. **Química Nova**, n. 1, v. 28, p. 85-94, 2005.

VERMA, P. K.; SULTANA, M.; RAINA, R.; PRAWAZ, S.; PANDITA, S.; JAMWAL, N.; MIR, A. H. Hepatoprotective Effects of *Ageratum conyzoides* L. on Biochemical Indices Induced by Acetaminophen Toxicity in Wistar rats. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 4, p. 23-27, 2013.

WIDENFELD, H.; RODER, E. Pyrrolizidine alkaloids from *Ageratum conyzoides*. **Planta Med.**, v. 57, n. 6, 578–579. 1991.

XUAN, T. D.; SHINKICHI, T.; HONG, N. H.; KHANH, T. D.; MIN, C. I. Assessment of phytotoxic action of *Ageratum conyzoides* L. (billy goat weed) on weeds. **Crop Protection**, v. 23, p. 915–922, 2004.

YADAVA, R. N.; KUMAR, S. A novel Isoflavone from the stems of *Ageratum conyzoides*. **Fitoterapia**, v. 70, p. 47-57, 1999.

CAPÍTULO I

4 CAPÍTULO I - DESCRIÇÃO ANATÔMICA DA RAIZ, CAULE E FOLHA DE *Ageratum conyzoides* L. (ASTERACEAE)

4.1 Introdução

Asteraceae é uma grande família de plantas que compreende cerca de 1000 gêneros e 25000 espécies em diferentes habitats. No Brasil, há cerca de 300 gêneros com aproximadamente 2000 espécies (DEL-VECHIO-VIEIRA et al., 2008). Essa família tem hábitos bem distintos que vão desde ervas perenes, subarbustos, arbustos a ervas anuais, lianas e árvores. São encontradas nos mais diversos habitats já que tem uma boa adaptação ambiental (CANCELLI; EVALDT; BAUERMANN, 2007).

Ageratum consiste em um dos gêneros com aproximadamente 30 espécies (OKUNADE, 2002). Dentre as suas espécies *A. conyzoides*, conhecido popularmente no Brasil por mentrasto, catinga de bode, picão roxo entre outros (MOURA et al., 2005; LIMA et al. 2010; NOGUEIRA et al., 2010;), é uma erva daninha de destaque devido grande quantidade de metabólitos produzidos e suas importantes atividades biológicas (OKUNADE, 2002; SINGH et al., 2002; BOUDA et al., 2001).

Ageratum conyzoides é uma planta tropical muito comum na África Ocidental e em algumas partes da Ásia e América do Sul (OKUNADE, 2002). É uma erva daninha aromática anual de campos cultivados, mas também invade outros habitats, como pastagens, terrenos baldios e até mesmo áreas florestais (BATISH et al., 2006). A invasão bem sucedida de *A. conyzoides* é atribuída a sua ampla adaptabilidade ambiental e sua alelopatia (KONG et al., 2004). Os caules e folhas são cobertas de “pelos brancos”, os tricomas, as folhas são ovais e chegam até 7,5 cm de comprimento. As flores são roxas ou brancas. Tem um odor peculiar comparado, na Austrália, ao de um bode e daí o seu nome popular "catinga de bode" (JHANSI; RAMANUJAM, 1987; KAUL; NEELANGINI, 1989).

Os derivados de produtos naturais, mais especificamente de plantas, geralmente são produzidos a partir de pós do material vegetal seco, fragmentado e sem a presença de seus órgãos reprodutores. Com isso há certa dificuldade de identificação morfoanatômica, sendo assim o estudo anatômico torna-se uma importante aliada para identificação de tal material (MILLANI, et al., 2010).

Apesar da grande gama de estudos pertinentes a atividades e principalmente constituição química de *A. conyzoides* existe poucos trabalhos sobre a descrição anatômica da

planta. Assim sendo, esse trabalho torna-se de grande relevância, já que teve como objetivo descrever os principais caracteres anatômicos da raiz, caule, pecíolo e folha, a fim de garantir a qualidade e certificação do material vegetal.

4.2 Materiais e Métodos

4.2.1 Material vegetal

Ageratum conyzoides foi coletada no mês de Agosto de 2013 no município de Camocim de São Félix, Zona da Mata de Pernambuco. A exsicata foi confeccionada e depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima, na Empresa Pernambucana de Pesquisas Agropecuárias (IPA) sob número de tombamento 89312.

4.2.2 Caracterização Morfoanatômica

Realizaram-se cortes transversais em regiões mediana da raiz, caule, pecíolo e folha do material fresco. As secções foram realizadas à mão livre usando lâmina de barbear e, como suporte, medula do pecíolo de embaúba (*Cecropia sp.*). As secções foram submetidas a uma solução de hipoclorito de sódio 30-50% para processo de descoloração, lavadas com água destilada e coradas com safranina e azul de astra (2:8, v/v). Foram realizadas ainda secções paradérmicas do material fresco, à mão livre, usando lâmina de barbear, o material foi posteriormente descorado em hipoclorito de sódio a 50% e corado com safranina e azul de astra (JOHANSEN, 1940).

Foram confeccionadas lâminas histológicas semipermanentes, contendo as secções transversais e paradérmicas do material previamente corado, seguindo procedimentos usuais em anatomia vegetal (JOHANSEN, 1940; SASS, 1951).

As imagens digitais foram captadas por microscópio óptico (Alltion) acoplado com câmera digital pelo softwer Toup View Image. Para a descrição macroscópica da planta seguiu-se Oliveira e Akisue (2009).

4.2.3 Microscopia Eletrônica de Varredura

Para o estudo da ultraestrutura da superfície foliar, com observação de tricomas e estômatos, foi realizada microscopia eletrônica de varredura (MEV) em fragmentos foliares retirados de material fresco. As amostras para análise das faces abaxial e adaxial da epiderme foliar foram fixadas com Glutaraldeído (GA) 2,5% + Tampão Cacodilato 0,1M durante 12h e refrigeradas até a etapa de processamento. Posteriormente foram lavadas 3 vezes com o tampão Cacodilato 0,1 M, durante 10 minutos cada. Após as lavagens o material foi submetido à pós-fixação usando-se ósmio 2% + tampão Cacodilato 0,1M (1:1) durante 1 hora. Em seguida foram novamente lavadas com tampão por duas vezes durante 10 min e lavagem com água durante 10 min por duas vezes. A desidratação da amostra foi realizada com acetona em proporções de 30%, 50%, 70%, 90% e 3 vezes de 100% durante 15 min cada. Subsequentemente foram expostas à secagem no ponto crítico (CPD 030 BAL-TEC) entre 1h30 e 2h na temperatura inicialmente de 10°C até 40°C por 10 min. Em seguida o material foi montado em Stubbs - fita de carbono e tinta de prata. Por conseguinte, submeteu-se à metalização com ouro em metalizador (LEICA EM SCD 500). Por fim a amostra foi examinada ao microscópio eletrônico de varredura da marca QUANTA 200 FEG, para observação e captura de imagens. Todo o procedimento e observação das amostras foram realizados no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE).

4.2.4 Estudo Histoquímico

Para histolocalização de óleos essenciais, secções transversais de folhas foram obtidas à mão livre de material fresco usando lâmina de barbear e, como suporte, medula do pecíolo de embaúba (*Cecropia sp.*). Foram submetidas ao reagente específico, reagente de NADI (DAVID; CARDE, 1964). As imagens do material controle, cortes antes da exposição ao reagente NADI, e imagens dos cortes após 1 hora de exposição do reagente, foram capturadas por uma câmara acoplada em microscópio óptico de luz (Alltton).

4.3 Resultados

4.3.1 Aspectos Macroscópicos

A raiz de *A. conyzoides* é do tipo fasciculada fracamente fixada ao solo com coloração amarelada à marrom (Figura 1-D). O caule é verde na planta jovem podendo chegar ao marrom na idade adulta. Ainda sobre o caule, é classificado quanto ao ambiente em aéreo, tem formato cilíndrico e coberto de “pelos brancos”, os tricomas (Figura 1-A). As folhas são simples, opostas, de forma oval, ápice agudo, base arredondada e margem crenada, cobertas por tricomas esbranquiçados. O pecíolo é reto e tem contorno côncavo-convexo (Figura 1-B). Inflorescência em capítulos terminais com cerca de 15 flores roxas (Figura 1-C).

Figura 1 – *Ageratum conyzoides* L. em seu habitat e seus diferentes órgãos: folha, flor, caule e raiz.

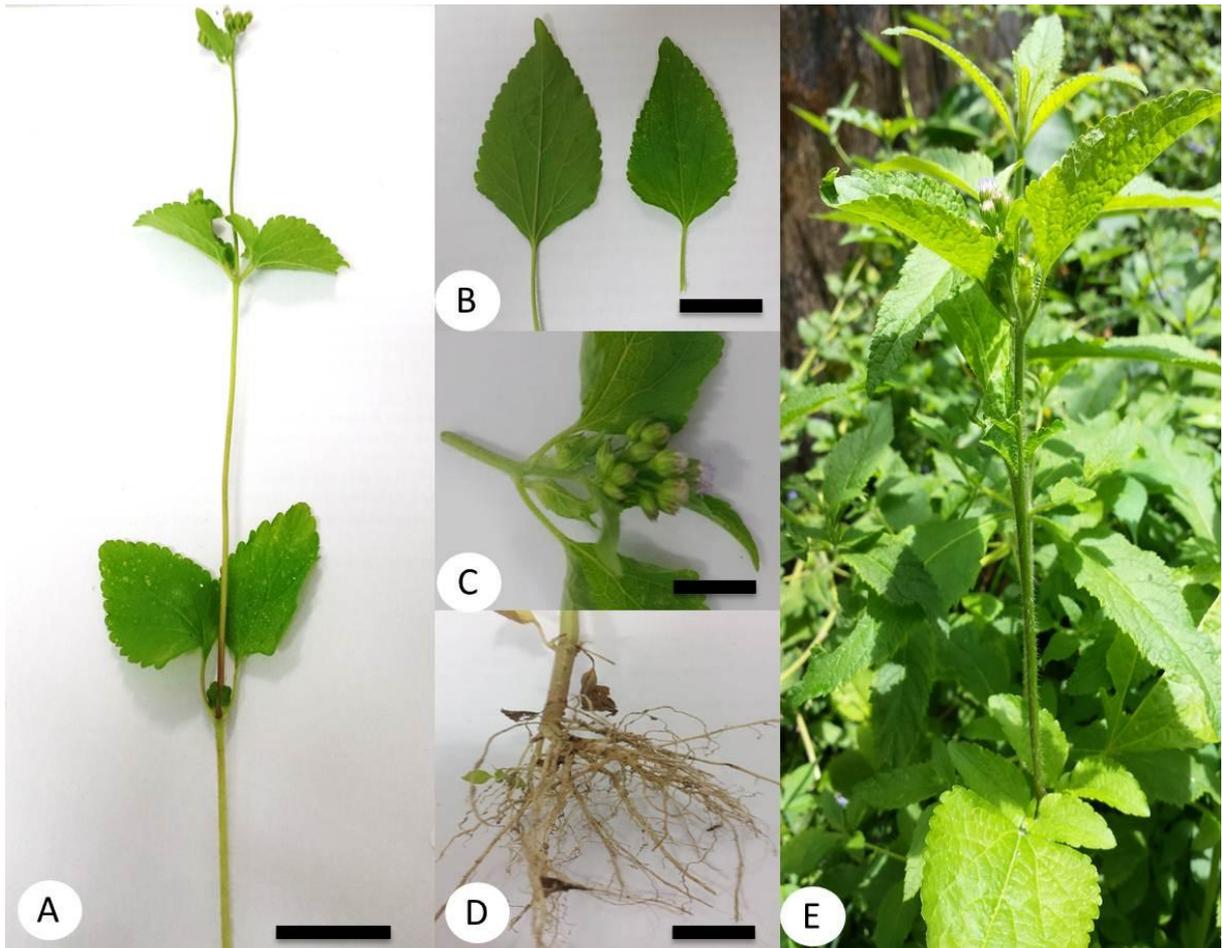


Figura 1: A: detalhe do caule de coloração verde e filotaxia oposta; B: folhas simples, face abaxial e adaxial; C: detalhe das flores de coloração roxa; D: raiz do tipo fasciculada; E: *A. conyzoides* em habitat (Barras: A: 5 cm; B, C e D: 2 cm).

4.3.2 Aspectos Microscópicos

4.3.2.1 Raiz

A raiz de *A. conyzoides* apresenta contorno cilíndrico, epiderme unisseriada, uma pequena camada de parênquima cortical com 5 camadas de células ligeiramente achatadas (Figura 2-B) e raios xilemáticos bem desenvolvidos com relação a região cortical. Células da região medular bem desenvolvidas. (Figura 2-A).

Figura 2 – Secções transversais da raiz de *Ageratum conyzoides* L.

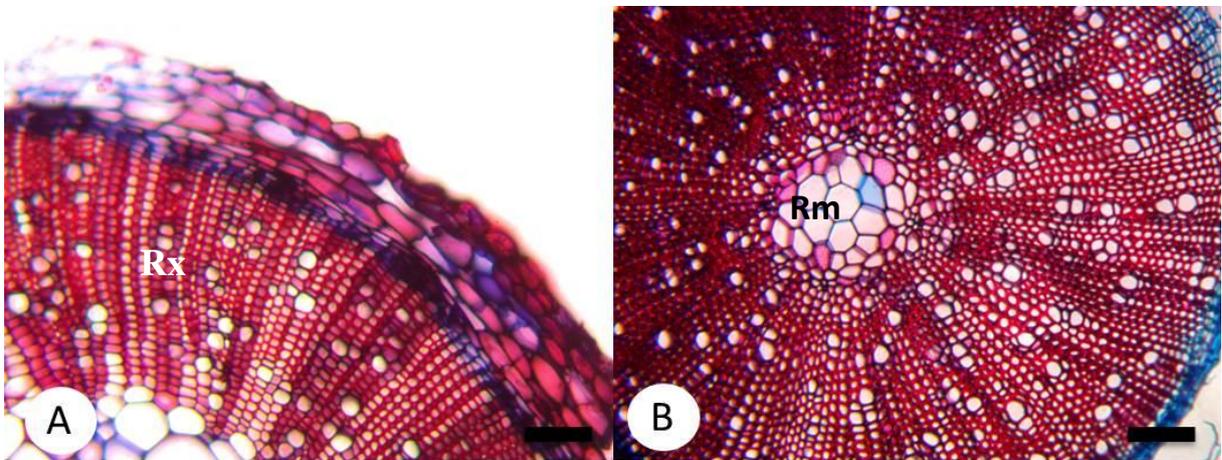


Figura 2: A: Região medular (Rm) com células bem desenvolvidas e Raios xilemáticos (Rx); B: Detalhe da epiderme e região cortical com células irregulares (Barras: A e B: 100 μ m).

4.3.2.2 Caule

Em secção transversal o caule tem contorno cilíndrico (Figura 3-C). A epiderme é uniestratificada sem a presença de cutícula com células irregulares alongadas no sentido transversal (Figura 3-A). A região cortical é formada por duas camadas, imediatamente abaixo da epiderme, que compõem o colênquima (Figura 3-A) e quatro camadas de células irregulares (Figura 3-D). O sistema vascular no caule é do tipo colateral composto por vários feixes contínuos de vasos de xilema distribuídos em um único anel (Figura 3-C;D) e fibras esclerenquimáticas localizadas externamente ao floema formando calotas (Figura 3-D). A região medular é composta por parênquima fundamental com células de tamanhos variados e bem desenvolvida (Figura 3-C).

Figura – 3 Secções transversais do caule de *Ageratum conyzoides* L.

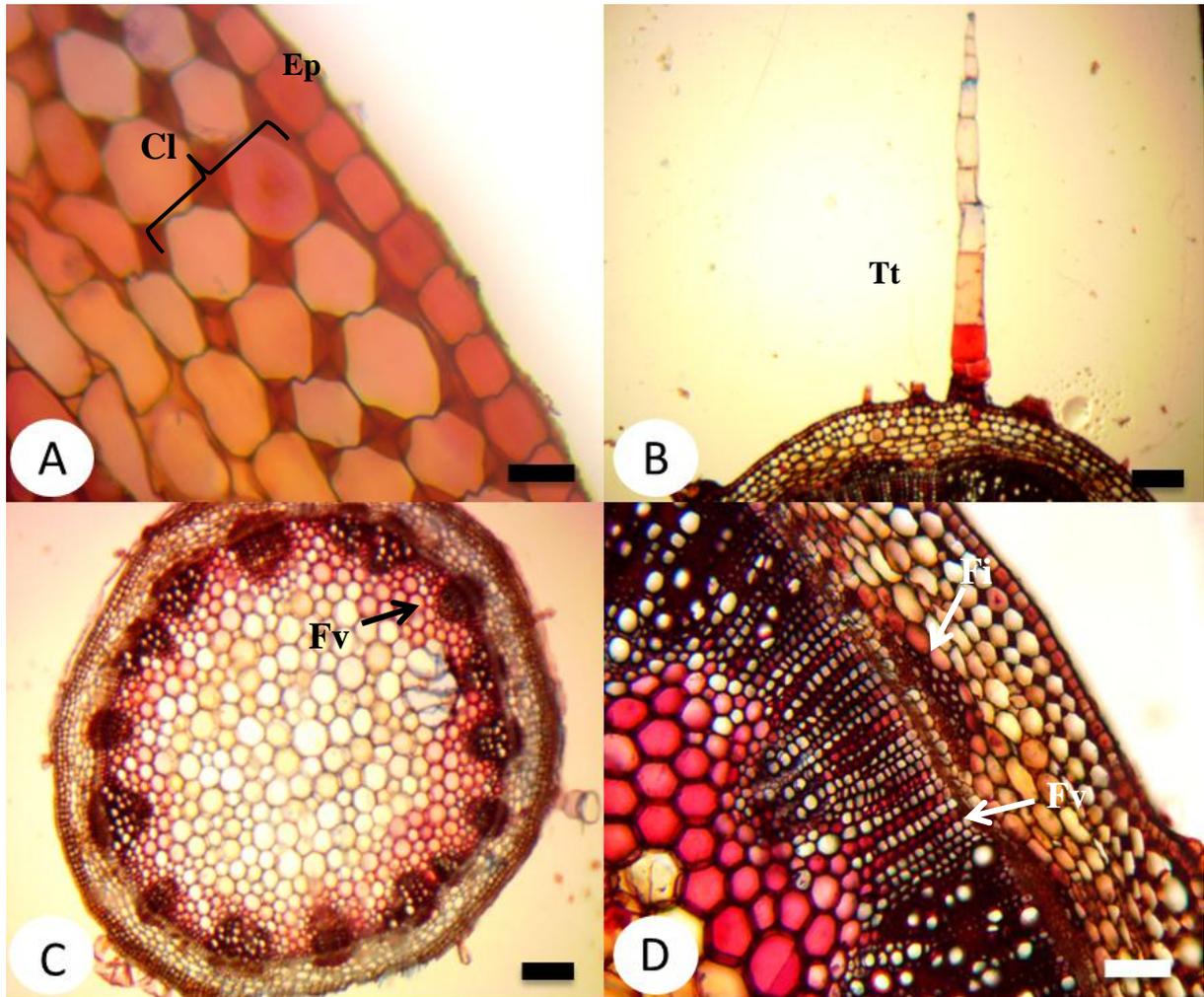


Figura 3: A: Epiderme (Ep) e logo abaixo colênquima (Cl); B: Tricoma tector multicelular (Tt); C: Detalhe dos feixes vasculares (Fv) em forma de anel e região medular; D: Região cortical apresentando calotas de fibras (Fi) e feixes vasculares colaterais (Fv) (Barras: A: 25 µm; B e C: 200 µm; D: 100 µm).

4.3.2.3 Pecíolo

Em secções transversais o pecíolo apresenta formato côncavo-convexo (Figura 4-A). A epiderme é unisseriada com presença de tricomas tectores pluricelulares. O colênquima é composto por 1-2 camadas de células (Figura 4-B) e está localizado logo abaixo da epiderme. No entanto nas extremidades laterais observam-se mais camadas de colênquima (Figura 4-C). O sistema vascular é composto por um feixe central e dois adjacentes formando uma espécie de arco, sendo classificado como colateral (Figura 4-D). A região medular é composta por parênquima lacunoso com células de tamanhos variados, com presença de ducto secretor próximo o sistema vascular (Figura 4-D).

Figura 4 – Secções transversais do pecíolo de *Ageratum conyzoides* L.

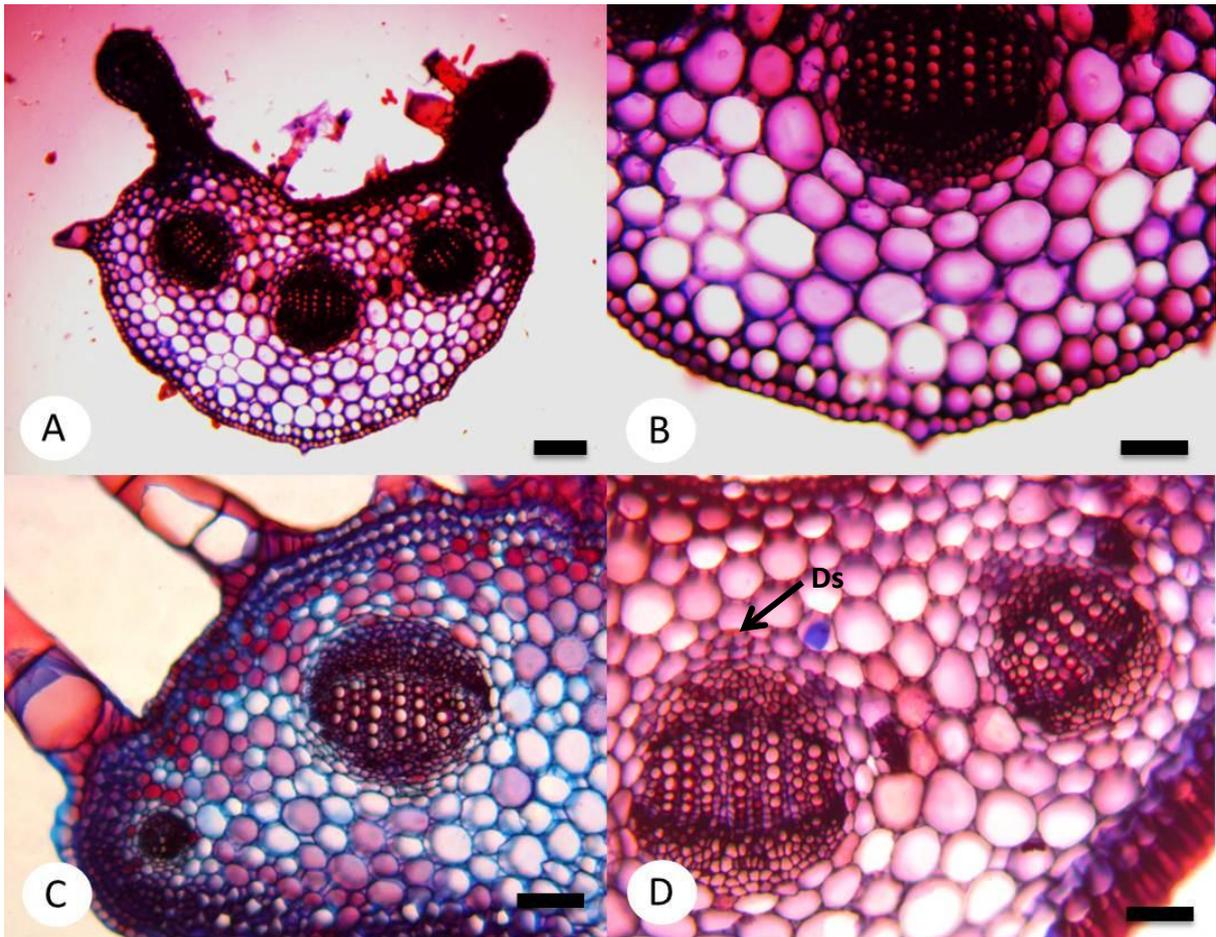


Figura 4: A: Visão geral do pecíolo; B: Epiderme, colênquima e parênquima lacunoso; C: Detalhe de várias camadas de clorênquima na extremidade do pecíolo e presença de tricomas; D: Nervuras do tipo colateral; detalhe da presença de ductor secretor (Ds) (Barras: A: 200 µm; B; C e D: 100 µm).

4.3.2.3 Folha

No corte transversal da folha é observado uma epiderme uniestratificada com presença de cutícula e tricomas em ambas as faces adaxial e abaxial. Há presença de tricomas tectores multicelulares, em ambas as faces, e tricomas glandulares, apenas na face abaxial. Os estômatos estão presentes em ambas as faces classificando a folha em anfiestomática, são do tipo anomocíticos (Figura 5-A;B), sendo observados alguns estômatos anisocíticos (Figura 5-A).

O mesofilo é dorsiventral com presença de parênquima paliádico constituído por apenas uma camada na face adaxial e lacunoso contendo 3-4 camadas na face abaxial (Figura 5-C). Observa-se ainda a presença de amido e pequenos feixes vasculares por toda extensão do mesofilo (Figura 5-D). A nervura mediana exhibe contorno biconvexo com arco abaxial

mais proeminente e epiderme unisseriada coberta por cutícula, com presença de tricomas em ambas as faces (Figura 5-E). Ocorre uma camada de colênquima em ambas as faces e parênquima com células de tamanhos variados (Figura 5-E). O sistema vascular é colateral aberto. Há presença de ductos secretores próximo ao sistema vascular da nervura central (Figura 5-F). As nervuras secundárias seguem o mesmo padrão da nervura mediana, porém são menores.

Em microscopia eletrônica de varredura observam-se as células epidérmicas com contorno sinuoso e em face abaxial os estômatos são dispostos um pouco acima das células epidérmicas, já na face adaxial os mesmos encontram-se dispostos no mesmo nível que suas células epidérmicas (Figura 6-A-D). O epitélio da face adaxial demonstra células maiores que na face abaxial.

Figura 5 – Secções transversais e paradérmicas da folha de *Ageratum conyzoides* L.

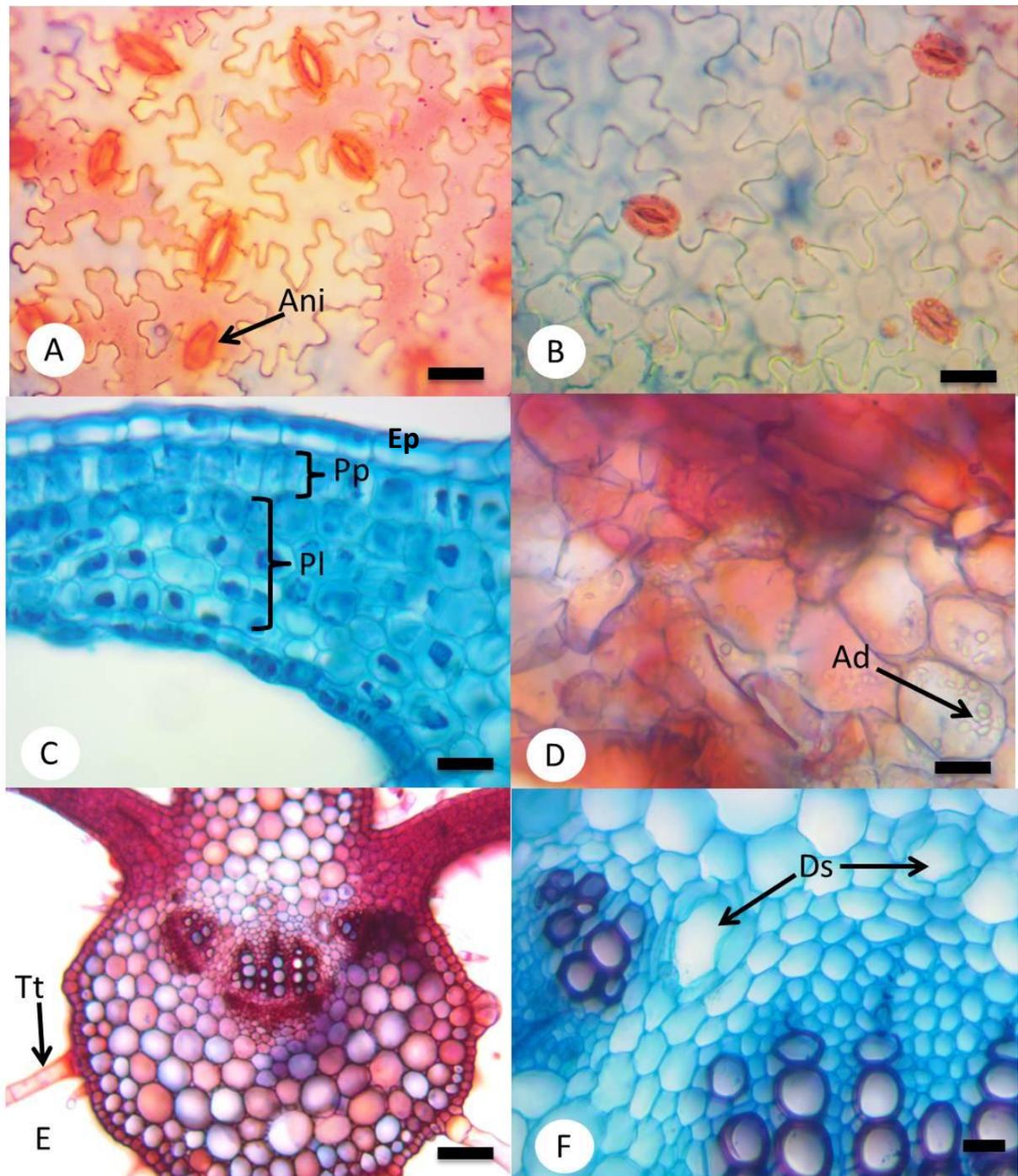


Figura 5: A: face abaxial detalhe do estômato anisocítico (Ani); B face adaxial apresentando estômatos; C: parênquima paliçadico (pp) e parênquima lacunoso (pl), detalhe da epiderme (ep); D: presença de amido (ad); E: visão geral da nervura central com a presença dos tricomas (Tt); F: detalhe do Ducto secretor (Ds); (Barras: A; B: 25 μ m; C: 100 μ m; D: 25 μ m; E: 100 μ m F: 25 μ m).

Figura 6 – Ultraestrutura da superfície de *Ageratum conyzoides* em MEV

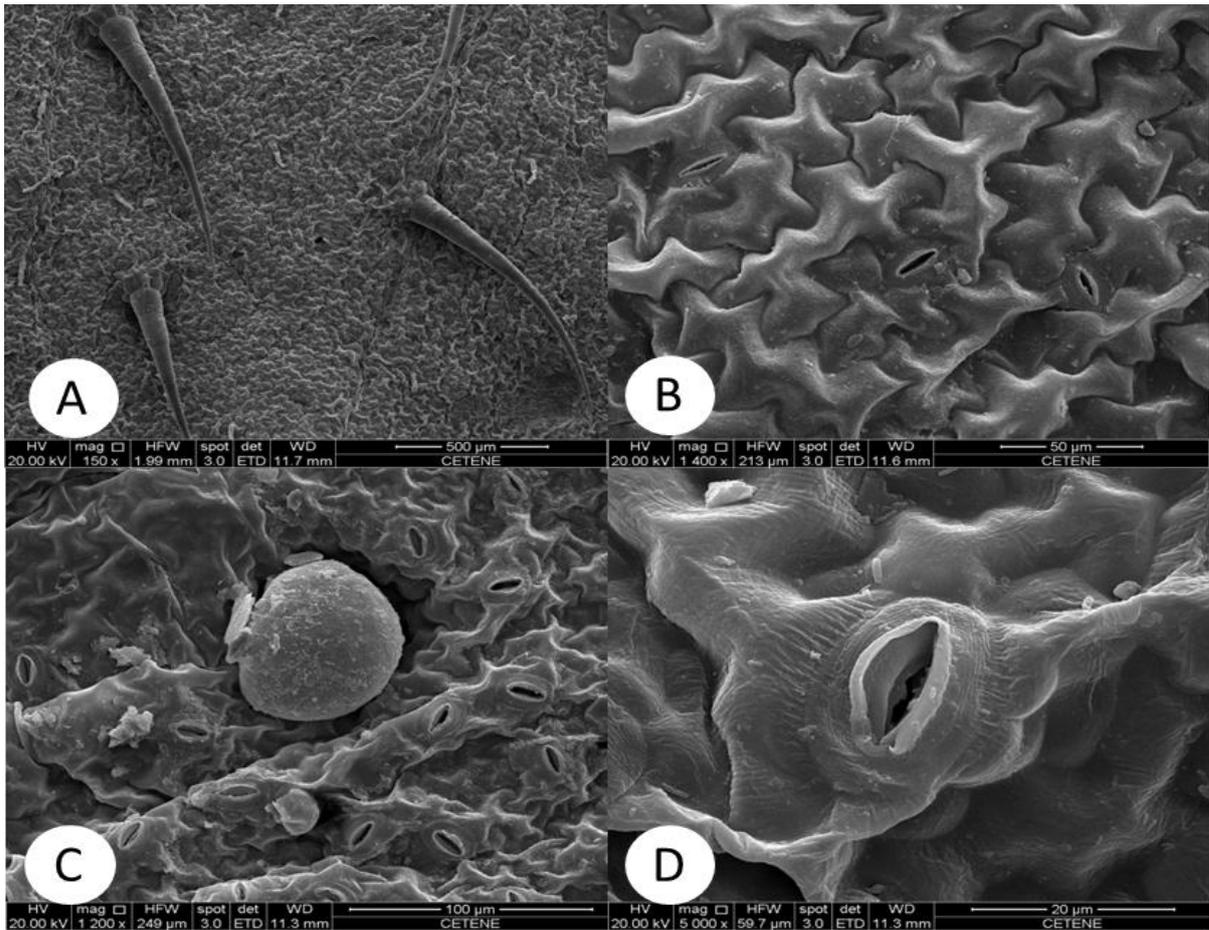


Figura 6: A e B: superfície adaxial, detalhe dos tricomas toctores e contorno das células epidérmicas, os estômatos encontram-se disposto na mesma altura das células; C e D: superfície abaxial; C: tricoma glandular; D: detalhe do estômato disposto acima da célula da epiderme.

4.3.3 Histolocalização do Óleo Essencial

O reagente de Nadi revelou os óleos essenciais corados de azul, presentes nos tricomas toctores, nas células da epiderme tanto do mesofilo quanto da nervura central. A cutícula também foi corada de azul, já que a mesma é constituída de substâncias lipofílicas (Fig. 7 – B; C e D).

Figura 7 – Histolocalização do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.

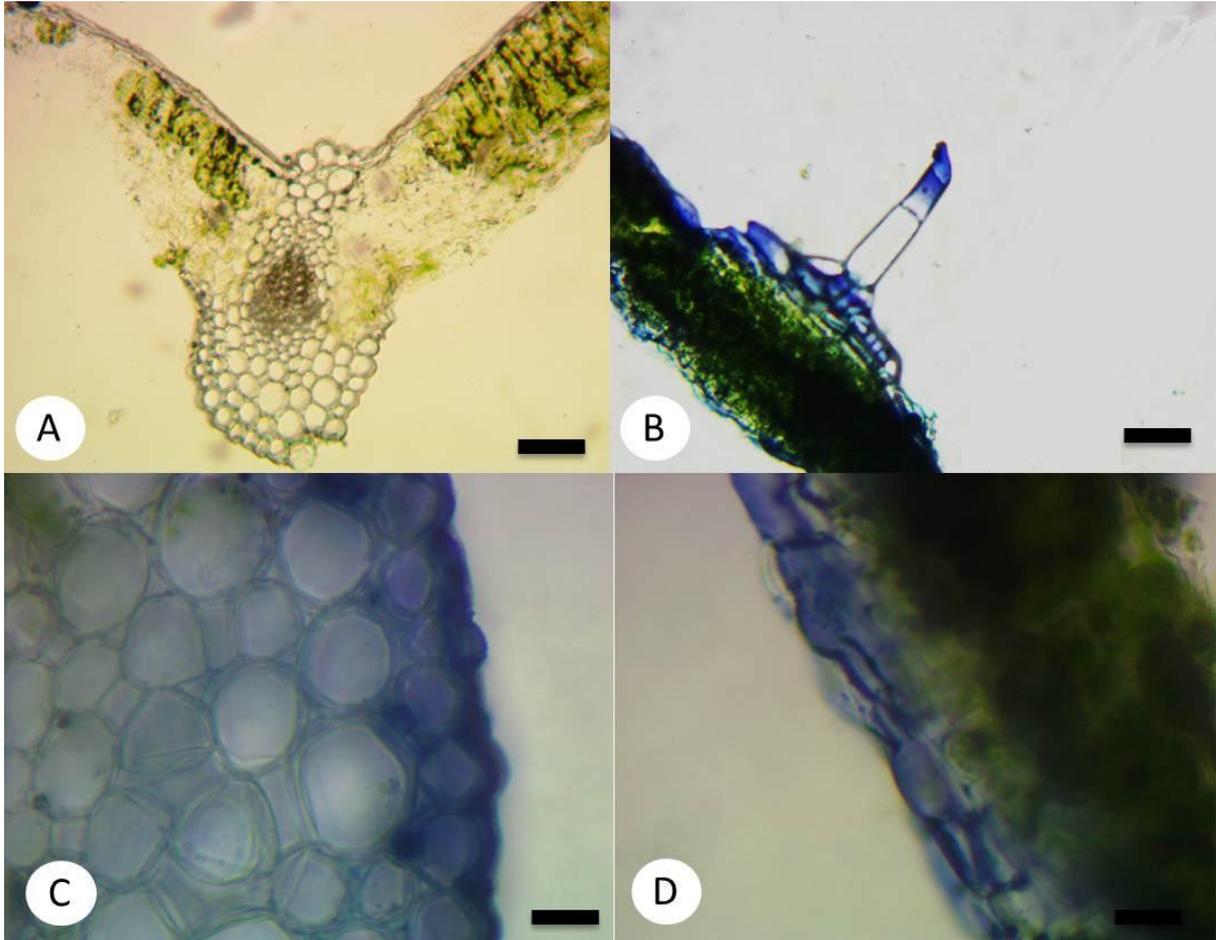


Figura 7: A: corte controle, antes do reagente Nadi; B óleo essencial em tricoma tector; C: óleo essencial nas células da epiderme, e células do parênquima da região da nervura central; D: células epidérmicas do mesofilo coradas de azul, indicando a presença de óleo essencial (Barras: A; B: 100 μm ; C; D: 25 μm).

4.4 Discussão

Considerada uma erva daninha, demonstra características anatômicas distintas a esse tipo de planta. Por exemplo, Hess e Falk (1990) afirmam que as ervas daninhas são do tipo anfiestomáticas o que corrobora com o observado para *Ageratum conyzoides*. Além disso, folhas com estômatos em ambas as faces da epiderme permitem trocas gasosas mais eficientes se comparada com folhas hipostomáticas (PARKHURST, 1978; MOTT *et al.*, 1982).

A espécie apresenta características anatômicas peculiares da família Asteraceae e do seu gênero como, por exemplo, a presença de tricomas glandular e/ou tector, os estômatos são usualmente anomocíticos e anisocíticos em Asteraceae, com predominância do primeiro tipo que podem estar presentes em ambas as faces, pode-se encontrar ductos secretores e o

mesofilo varia bastante sendo geralmente dorsiventral, porém podem ser encontrados os tipos homogêneo, em paliçada ou isobilateral (METCALFE; CHALK, 1950).

Na raiz e no caule é comum a presença de feixes vasculares nas espécies de Asteraceae (FAHN; CUTLER, 1992; BREITWIESER, 1993) o que foi observado também para *Ageratum conyzoides*. Além disso, Melo-de-Pinna (2004) e Teixeira (2014) observaram fibras associadas aos feixes vasculares nos caules de *Richterago Kuntze* e *Lomatozona artemisiifolia* respectivamente, que ocorre em espaços externamente ao floema no caule de *A. conyzoides*.

Folhas com estômatos em ambas as faces da epiderme foram encontradas para várias espécies da família (BUDEL et al, 2007; DUARTE et al., 2007; MOLARES et al., 2009, MILLANI et al., 2010;). Trindade (2013) documentou a presença de estômatos em ambas as faces com predominância na face abaxial para *Lomatozona artemisiifolia*, semelhante ao observado para este estudo.

As células da epiderme nas folhas de *A. conyzoides* apresentam-se revestidas por cutícula pouco espessa, isso deve-se ao habitat da planta, já que *A. conyzoides* foi coletada em ambiente com bom suprimento hídrico. Esau (2002) e Taiz; Zeiger (2004) afirmam que a espessura da cutícula é influenciada pelo habitat da planta. Onde, espécies vegetais nativas de ambientes com pouco fornecimento de água possuem células com cutícula mais espessas que as espécies de ambientes úmidos. Kerstiens, 1996; Heredia et al., 1998 acreditam que a espessura da cutícula esteja intimamente ligada com a proteção de patógenos.

A presença de tricomas tectores multisseriados na espécie *A. conyzoides* também foi encontrado por Ferreira e colaboradores (2002), no entanto os mesmos observaram tricomas glandulares em ambas às faces o que não foi descrito nesse trabalho. Esses autores encontraram estômatos apenas anomocíticos divergindo dos resultados do presente estudo, onde foi observada a presença de estômatos anomocíticos e anisocíticos. Isso pode ser explicado por uma provável restrição dos autores a uma pequena área de observação.

Os estômatos em *A. conyzoides* na face adaxial estão localizados no mesmo nível das células da epiderme e na face abaxial um pouco acima das mesmas, semelhante ao que foi descrito por Ferreira e colaboradores (2002) para a mesma espécie e por Empinotti e Duarte em (2006) para outra espécie da mesma família *Chaptalia nutans* L.

O mesofilo de *A. conyzoides* foi classificado como dorsiventral, o que também foi descrito para a mesma espécie por Millani et al., (2010). Para outras espécies da mesma família como Trindade (2013) para *Lomatozona artemisiifolia* e Melo-de-Pinna (2004) para

Richterago amplexifolia. Segundo alguns autores, a fotossíntese nas folhas é melhorada pelos espaçamentos entre as células no mesofilo lacunoso (FAHN, 1978; MENEZES et al.; 2003).

Smiljanic em 2005 descreveu características anatômicas de doze espécies de plantas da família Asteraceae, todas demonstraram folha com epiderme unisseriada e algumas delas em vista frontal apresentam contorno sinuoso em ambas as faces assim como observado para *A. conyzoides*. Próximo a nervura central, no parênquima, foi observado ductos secretores em *A. conyzoides* o que foi descrito também para *Lomatozona artemisiifolia* por Teixeira (2014). O pecíolo de *A. conyzoides* tem os feixes vasculares formando um arco assim como ocorre em *Richterago amplexifolia* (Asteraceae) (MELO-DE-PINNA, 2004).

No Brasil as principais espécies de *Ageratum* são *conyzoides* e *fastigiatum* que tem diferenças morfológicas e anatômicas importantes para determinar uma classificação correta. Elas têm o caule e raiz muito parecidos anatomicamente e morfológicamente. A principal característica que as distinguem são os estômatos onde *A. conyzoides* tem a presença de estômatos anomocíticos e anisocíticos e *A. fastigiatum* apenas anomocíticos (DEL-VECHIO-VIEIRA et al., 2008). Além disso, *A. fastigiatum* tem nervura de contorno convexo (DEL-VECHIO-VIEIRA et al., 2008) e *A. conyzoides* de contorno biconvexo.

Os óleos essenciais armazenados e secretados pelas estruturas secretoras, ductos e tricomas principalmente, podem conferir barreira química contra animais e adaptação ao ambiente (TEIXEIRA, 2014). O perfil histoquímico para óleo essencial revelou a sua presença nos tricomas, células da epiderme no mesofilo e nervura central e nas células do parênquima da nervura central. Confirmando a presença de óleo essencial nas folhas da espécie, corroborando com (KASTURI; MANITHOMAS, 1967; PARI et al., 1997; KONG; HU; XU, 2002; RANA; BLAZQUEZ, 2003; CASTRO, et al., 2004; NEBIÉ, et al., 2004; NOGUEIRA et al., 2009; LIMA, et al., 2010; NOGUEIRA, et al., 2010; BOSI et al., 2013). Assim como observado em *A. conyzoides*, em muitos casos, óleos voláteis foram encontrados em tricomas. Por exemplo, os tricomas de espécies da família Lamiaceae em *Marrubium vulgare* L (Piccoli e Bottini, 2008), *Ocimum basilicum* (Gang et al. al, 2001), *Origanum vulgare* (Bosabalidis al., 1998) e *Mentha spicata* (Voirin et al., 1993).

Por meio desse estudo observou-se que a raiz, caule, pecíolo e folha de *A. conyzoides* L. apresentam características anatômicas que são parâmetros essenciais no controle de qualidade da matéria prima vegetal. Assim, a presença de estômatos anomocíticos e anisocíticos, mesofilo dorciventral, pecíolo do tipo côncavo-convexo, nervura central com

contorno biconvexo, juntos, são caracteres úteis na identificação e diferenciação da espécie com relação às demais espécies do gênero.

4.5 Referências

BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KAURS, S.; KOHLI, R. K. Phytotoxicity of *Ageratum conyzoides* residues towards growth and nodulation of *Cicer arietinum*. **Agriculture, Ecosystems and Environment**, v. 113, p. 399-401, 2006.

BOSABALIDIS, A.; GABRIELI, C.; NIOPAS, I. Flavone aglycones in glandular hairs of *Origanum intercedens*. **Phytochemistry**, v. 49, p. 1549-1553, 1998.

BOUDA, H.; TAPONDJOU, L. A.; FONTEM, D. A.; GUMEDZOE, M.Y.D. Effect of essential oils from leaves of *Ageratum conyzoides*, *Lantana camara* and *Chromolaena odorata* on the mortality of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera, Curculionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 37, p. 103-109, 2001.

BREITWIESER, I. Comparative leaf anatomy of New Zealand and Tasmanian Onuleae (Compositae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 111, p. 183-209, 1993.

BUDEL, J. M.; DUARTE, M. R. Caracteres Morfoanatômicos de Partes Vegetativas Aéreas de *Baccharis coridifolia* DC. (Asteraceae-Astereae). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 723-31, 2007.

BUKATSCH, F. Bemerkungen zur Doppelfärbun Astrablau-Safranin. **Mikrokosmos**, n. 61. p. 255, 1972.

CANCELLI, R. R.; EVALDT, A. C. P.; BAUERMAN, S. G. Contribuição à morfologia polínica da família Asteraceae martinov. no Rio Grande do Sul - Parte I. **Pesquisas botânica**, n. 58, p. 347-374, 2007.

DAVID, R. E.; CARDE, J. P. Coloration différentielle des inclusions lipidique et terpéniques des pseudophylles du pin maritime au moyen du réactif Nadi. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences**, Paris, n. 258, p. 1338-1340. 1964.

DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; BARBOSA, M. V. D.; LOPES, B. C.; SOUSA, O. V.; SANTIAGO-FERNANDES, L. D. R.; ESTEVES, R. L.; KAPLAN, M. A. C. Caracterização morfoanatômica de *Ageratum fastigiatum* (Asteraceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, p. 769-776, 2008.

DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Multi Ciência**, v. 7, p. 1-16, 2006.

EMPINOTTI, C. B.; DUARTE, M. R. Caracteres Anatômicos de arnica-do-campo: *Chaptalia nutans*. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 333-338, 2006.

FAHN, A. **Secretory tissues in plants**. Academic Press Inc., London. 1979.

FAHN, A. Secretory tissues in vascular plants. **New Phytol**, v. 108, p. 229-257, 1988.

FERREIRA, E. A.; PROCÓPIO, S.O.; SILVA, E. A. M.; SILVA, A. A.; RUFINO, R. J. N. Estudos anatômicos de folhas de espécies de plantas daninhas. II - *Bidens pilosa*, *Emilia sonchifolia*, *Ageratum conyzoides* E *Sonchus asper*. **Planta Daninha**, v. 20, n. 3, p. 327-335, 2002.

GANG, D. R.; WANG, J.; DUDAREVA, N.; HEE-NAM, K.; SIMON, J. E.; LEWINSOHN, E.; PICHERSKY, E. An investigation of the storage and biosynthesis of phenylpropenes in sweet basil. **Plant Physiology**, v. 125, p. 539-555, 2001.

HEREDIA, A.; CASADO, C. G.; LAGUNA, L.; REINA, J. J.; SERRANO, J. M.; DOMINGUEZ, E. La cutícula vegetal: estructura y funciones. **Ecologic**, v. 12, p. 293-305, 1998.

JHANSI, P.; RAMANUJAM, C.G.K. Pollen analysis of extracted and squeezed honey of Hyderabad, India. **Geophytology**, v. 17, p. 237-240, 1987.

JOHANSEN, D. A. **Plant microtechnique**. New York: Mcgraw-Hill Book Co. 1940.
KAUL, M. L. H.; NEELANGINI, S. Male sterility in diploid *Ageratum conyzoides* L. **Cytologia**, v. 54, p. 445-448, 1989.

KERSTIENS, G. Cuticular water permeability and its physiological significance. **Journal of Experimental Botany**, v. 47, p. 1813-1832, 1996.

KONG, C.; FEI, F.; WENJU, L.; PENG, W.; YONG, J. Allelopathic potential of *Ageratum conyzoides* at various growth stages in different habitats. **Allelopathy Jr**, v. 13, n. 2, p. 33-40, 2004.

LIMA, R. K.; CARDOSO, M. G.; MORAES, J. C.; ANDRADE, M. A.; MELO, B. A.; RODRIGUES, V. G. Caracterização química e atividade inseticida do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. sobre a lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (SMITH, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae). **Biosci. J.**, v. 26, n. 1, p. 1-5, 2010.

MELO-DE-PINNA, G. F. A. Anatomia foliar de *Richterago* Kuntze (Mutisieae, Asteraceae). **Acta bot. bras.**, v. 18, n. 3, p. 591-600, 2004.

MENEZES, N. L.; SILVA, D. C.; PINNA, F. A. M. Folha In: APPEZATTO-DA-GLÓRIA, B.; CARMELLO-GUERREIRO, S. M. (orgs). **Anatomia vegetal**. Viçosa: Editora UFV, p. 303-325, 2003.

METCALFE C. R., CHALK, L. **Anatomy of the Dicotyledons**. London: Oxford Univ Press. v. 1. 1950.

MILLANI, A. A.; ROSSATTO, D. R.; RUBIN FILHO, C. J.; KOLB, R. M. Análise de crescimento e anatomia foliar da planta medicinal *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) cultivada em diferentes substratos. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 12, n. 2, p. 127-134, 2010.

MOLARES, S.; GONZÁLEZ, S.; LADIO, A.; AGUEDA CASTRO, M. Etnobotánica, anatomía y caracterización físico-química del aceite esencial de *Baccharis obovata* Hook. et Arn. (Asteraceae: Astereae). **Acta Botanica Brasílica**, v. 23, p. 578-589, 2009.

MOTT, K. A.; GIBSON, A. C.; O'LEARY, J. W. The adaptative significance of amphistomatic leaves. **Plant Cell and Environment**, v. 5, p. 455-460, 1982.

MOURA, A. C. A.; SILVA, E. L. F.; FRAGA, M. C. A.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; MAIA, M. B. S. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **Phytomedicine**, v. 12, p. 138-142, 2005.

NOGUEIRA, J. H. C.; GONÇALEZ, E.; GALLETI, R. S.; FACANALI, R.; MARQUES, M. O. M.; FELÍCIO, J. D. *Ageratum conyzoides* essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137 p. 55-60, 2010.

OKUNADE, A. L. *Ageratum conyzoides* L. Asteraceae. **Fitoterapia** v. 73, p. 1-16, 2002.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Fundamentos de farmacobotânica e de Morfologia Vegetal**. Editora ATHENEU, São Paulo, 3ª ed. 2009.

PARKHURST, D. F. The adaptative significance of stomatal occurrence on one or both surfaces of leaves. **Journal of Ecology**, v. 66, p. 367-383, 1978.

PICCOLI, P. N.; BOTTINI, R. Accumulation of the labdane diterpene Marrubiin in glandular trichome cells along the ontogeny of *Marrubium vulgare* plants. **Plant Growth Regulation**, v. 56, p. 71- 76, 2008.

SASS, J. E. **Botanical microtechnique**. 2nd ed. Ames: Iowa: State College Press. 1951.
SINGH H. P.; BATISH D. R. AND HOHLI R. K. Allelopathic effect of two volatile monoterpenes against bill goat weed (*Ageratum conyzoides* L.). **Crop Prot.**, v. 21, p. 347-350, 2002.

SMILJANIC, K. B. A. Anatomia foliar de espécies de Asteraceae de um afloramento rochoso no parque estadual da Serra do Brigadeiro (MG). **Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Viçosa**, Viçosa, Minas Gerais, 2005.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Plant Physiology**. 2.ed. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., Publishers, Sunderland, 792 p., 1998.

TRINDADE, L. M. P. Morfoanatomia, tricomas glandulares e fitoquímica de *Lomatozona artemisiifolia* Baker (Asteraceae - Eupatorieae) – uma planta endêmica do cerrado de Goiás. **Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás**, Goiana, 2013.

VENABLE, D.L. & LEVIN. D.A. Morphological dispersal structures in relation to growth habit in the Compositae. **Plant Systematic Evolution**. v, 143, p. 1-16. 1983.

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (ASTERACEAE): aspectos químicos, econômicos e biológicos. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 85-94, 2005.

VOIRIN, B.; BAYET, C.; COULSO, M. Demonstration that flavone aglycones accumulate in the peltate glands of *Mentha piperita* leaves. **Phytochemistry**, v. 34, p. 85-87, 1993.

CAPÍTULO II

5 CAPÍTULO II – EXTRAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Ageratum conyzoides* L.

5.1 Introdução

Nos últimos anos houve um aumento considerável na prevalência e incidência de infecções fúngicas na população mundial, isso deve-se ao fato da maior exposição aos agentes causadores de infecções, ao aumento no número de pacientes imunocomprometidos e a ocorrência de infecções hospitalares e resistência a algumas cepas (NAEINI; NADERI; SHOKRI, 2014). Espécies de *Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus* são apontadas como as leveduras mais envolvidas na etiologia de infecções micóticas (MENEZES et al., 2009; CAVALCANTI et al., 2011; ALMEIDA et al., 2011; SAHARKHIZ et al., 2012; FREIRES et al., 2014).

Sabe-se que *Candida albicans* é responsável por aproximadamente 42% das infecções fúngicas em todo o mundo, seguido de outras espécies, tais como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* e *C. dubliniensis* (NAEINI; NADERI; SHOKRI, 2014; FREIRES et al., 2014). Os quadros clínicos mais frequentemente reportados relacionados à candidíase são do tipo tópica, sistêmica, visceral e alérgica. E vão desde uma leve infecção dérmica (ex: *Piedra nigra*) a uma lesão mais grave (ex: *Zigomicose*) (LIMA et al., 2006).

Há uma boa disponibilidade de antifúngicos para o tratamento da candidíase dentre eles há os antissépticos à base de iodo, violeta de genciana, ácido salicílico e benzóico, derivados sulfamídicos, antifúngicos poliênicos como a nistatina e anfotericina e os derivados azólicos como o cetoconazol, fluconazol, clotrimazol (LIMA et al., 2006; MENEZES et al., 2009). E ainda assim são reportadas cepas resistentes a vários desses tratamentos, como no caso de *Candida albicans* resistente aos derivados azólicos em pacientes imunocomprometidos (ALMEIDA et al., 2011). Devido o surgimento de tal resistência de algumas cepas aos antifúngicos convencionais e a presença dos efeitos tóxicos dos mesmos, a busca por alternativas secundárias tem crescido consideravelmente. Uma dessas alternativas está no estudo de plantas medicinais com tais propriedades terapêuticas (MENEZES et al., 2009).

Por produzirem metabólitos secundários com importantes atividades farmacológicas, a busca pelas plantas medicinais e/ou seus derivados como agentes terapêuticos naturais tem se

tornado cada vez mais intensa. O estímulo ao uso de fitoterápicos ou produtos fitoterápicos tem como objetivo prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, com um custo mais acessível à população e aos serviços públicos de saúde. No Brasil, constituem as classes de produtos que possuem maior potencialidade de crescimento, com as vendas crescendo de 10 a 15% ao ano, porém ainda com participação de 2%, em média, no mercado de medicamentos (OLIVEIRA; OLIVEIRA; ANDRADE, 2010).

Dentre os metabólitos secundários produzidos pelas plantas, os óleos essenciais têm se destacado por suas atividades antibacterianas e antifúngicas. Os constituintes químicos desses óleos aromáticos variam desde hidrocarbonetos terpênicos, álcoois simples, fenóis, aldeídos, éteres, ácidos orgânicos, ésteres, cetonas, lactonas, cumarinas, até compostos contendo nitrogênio e enxofre (SIMÕES et al., 2004).

Ageratum conyzoides é uma erva daninha aromática anual de campos cultivados, que também invade outros habitats como pastagens, terrenos baldios e até mesmo áreas florestais (BATISH et al., 2006). Na medicina popular é bastante utilizada como purgante, febrífugo, anti-inflamatório, analgésico, anestésico e para o tratamento de úlceras (BOUDA et al., 2000; NWEZE; OBIWULU, 2009). É conhecido popularmente por erva daninha de bode, Cabiju, catinga-de-bode, confrei, erva-de-são-joão, mentraste, mentrasto, mentrasto-branco, picão-roxo (RODRIGUES; CARVALHO, 2001; AMOROZO, 2002; DI STASI et al., 2002; MONTELES; PINHEIRO, 2007; AGRA et al., 2008; SANTOS; LIMA; FERREIRA, 2008; CEOLIN, 2009; CUNHA; BORTOLOTTI, 2011; HOEFFEL et al., 2011; SOBRINHO; GUEDES-BRUNI; CHRISTO, 2011; BRITO; SENNA-VALLE, 2011; LIPORACCI; SIMÃO, 2013).

O perfil fitoquímico o óleo essencial de *A. conyzoides* tem como constituintes majoritários precoceno I, precoceno II e α -cariofileno que tem certa variação em concentração de acordo com o local, horário e sazonalidade de coleta e o tipo de extração utilizado (KASTURI; MANITHOMAS, 1967; PARI et al., 1997; RANA; BLAZQUEZ, 2003; NOGUEIRA et al., 2010; LIMA et al., 2010; BOSI et al., 2013). Ainda sobre os óleos essenciais, Castro et al. (2004) e Nébié et al. (2004) demonstram um rendimento de 0,2 a 0,7% que varia de acordo com o local de aquisição do material vegetal e seu tipo de extração.

A atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* (mentrasto) é mencionada na literatura por Pattnaik, Subramanyam e Kole, (1996), Fiori et al., (2000), Chah, (2006), Ndip et al. (2007), Patil et al., (2009), Chinwe et al., (2010), Nogueira et al., (2010), Nour et al., (2010), Melo et al., (2011), Adetutu et al., (2012), Garcia et al., (2012),

Shailajan et al., (2013), Morais et al., (2014) e Odeleye et al., (2014). No entanto, existe uma escassez de estudos que demonstrem tal atividade sobre *Candida albicans* e suas demais espécies.

Visto que o óleo essencial de *A. conyzoides* tem mostrado atividade antifúngica e que há uma escassez nos relatos da literatura quanto à atividade frente *Candida albicans* e demais espécies de *Candida*, verifica-se a necessidade de aprofundar as investigações sobre essa atividade antifúngica, com o objetivo de justificar e validar o uso clínico dos óleos essenciais.

5.2 Material e Métodos

5.2.1 Material vegetal

Ageratum conyzoides L. foi coletado no mês de Agosto de 2013 no município de Camocim de São Félix, Zona da Mata de Pernambuco. A exsicata foi confeccionada e depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima, na Empresa Pernambucana de Pesquisas Agropecuárias (IPA) sob número de tombamento 89312.

5.2.2 Extração do Óleo Essencial

O óleo essencial foi extraído das folhas frescas do *A. conyzoides* pelo método de hidrodestilação utilizando-se aparelho de clewenger modificado. Foram utilizados 200 g do material vegetal em 500 ml de água destilada durante um período de 2 horas. Foi coletado 400 ml de hidrolato (água+óleo) nesse intervalo de tempo. O óleo foi extraído da fase aquosa através de partição em funil de separação utilizando hexano como solvete orgânico. Foram realizadas quatro extrações com 40 ml de hexano. Após a separação foi adicionado à fase orgânica, sulfato de magnésio anidro, em excesso, com o objetivo de remover a água restante. A fase orgânica foi filtrada e o hexano removido por rotaevaporação.

5.2.3 Cálculo do Rendimento do Óleo Essencial

Para o rendimento do óleo foi utilizado 150 g do material vegetal e observado o volume final de óleo coletado após partição e rotaevaporação. Realizando o cálculo do

rendimento que foi expresso em mililitros por grama (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

5.2.4 Caracterização do Óleo por CG/EM

A análise da amostra em cromatógrafo à gás acoplado a espectrômetro de massas, foi realizada em equipamento Shimadzu tipo quádruplo modelo GCMS-QP2010s (Shimadzu, Japão) e equipado com coluna capilar de sílica RTX-5 (30 m x 0.25 mm x 1µm). As condições de injeção foram temperatura do injetor de 250°C, injetor do tipo splitless com pressão da coluna de 160 Kpa, fluxo total de 78,1 ml/min fluxo da coluna de 2,52 ml/min e velocidade linear de 58,2 cm/seg, fluxo de purga de 3.0ml/min razão de split de 30.0 e tempo de corrida da coluna de 50 min. A programação da temperatura foi de 50°C à 150°C/2,5°C/min, seguida de 150°C à 250°C/25°C/min e logo 15 min à 250°C. O espectro de massas foi programado para realizar leituras em uma faixa de 33 a 750 Da, com energia de ionização de 70 eV e temperatura de 260°C na câmara de íons, da interface e do detector. Foi diluído 10 uL do óleo em 300 uL de acetona e injetado no CG 1 µL da amostra. A identificação dos componentes foi feita pela comparação de seus espectros de massas com o banco de dados disponível da espectroteca e também pelos Índices de Kovats (IK).

5.2.5 Culturas de Espécies de *Candida*

Foram utilizadas culturas de *Candida famata*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis* e *Candida albicans* listadas na Tabela 1, provenientes do Laboratório de Micologia Médica e da Micoteca URM, Departamento de Micologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco.

Tabela 1 – Cepas e transmitâncias de espécies de *Candida* testadas com o óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.

Cepas	(%) Transmitância
99 – <i>Candida albicans</i>	90,5
130292 - <i>Candida albicans</i>	88,4
122 - <i>Candida albicans</i>	88
8299 - <i>Candida albicans</i>	88,3
5623 – <i>Candida famata</i>	91,4
14495 – <i>Candida glabrata</i>	90,9
8340 - <i>Candida glabrata</i>	90,7
12680 - <i>Candida glabrata</i>	90,6
3586 - <i>Candida glabrata</i>	89
772 – <i>Candida guilliermondii</i>	90,4
633 – <i>Candida guilliermondii</i>	91,6
14206 – <i>Candida krusei</i>	91,7
13477 - <i>Candida parapsilosis</i>	91,3
7755 – <i>Candida parapsilosis</i>	90,3
451 – <i>Candida parapsilosis</i>	91,2
9968 – <i>Candida parapsilosis</i>	89
283 – <i>Candida tropicalis</i>	88,9
3521 – <i>Candida tropicalis</i>	91
9584 – <i>Candida tropicalis</i>	91
7866 – <i>Candida tropicalis</i>	89,7

5.2.6 Teste de atividade antifúngica *in vitro*

O óleo essencial de *A. conyzoides* foi diluído em Dimetilsulfóxido (DMSO) para realização do teste quantitativo pelo método de microdiluição em placas. O meio de cultura utilizado foi RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) com L-glutamina, 2,0 g/L de glicose, sem bicarbonato de sódio e tamponado com ácido 3-(N-morfolino) propanosulfônico (MOPS) a concentração final de 0,165 mol/L e pH 7,0. O inóculo foi preparado usando a escala 0,5 de MacFarland (1×10^6 a 5×10^6 células por mL) e incubado à 37°C por 48h.

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizada em placas de microdiluição com 96 poços (ALAMAR®, Diadema, São Paulo, Brasil), dispostos em 12 colunas (1 a 12) e 8 linhas (A a H). Nas colunas foram dispostas as concentrações e em cada linha uma cepa de *Candida* estudada. No primeiro poço continha: 100 µL do óleo diluído em DMSO (1:1) + 100 µL do meio RPMI + 100 µL do inoculo, obtendo concentração inicial de 142.500 (µg/mL). As concentrações subsequentes dos óleos essenciais foram obtidas após diluição seriada na placa de microdiluição, partindo-se da concentração inicial de 142.500 (µg/mL) (coluna 1) até 278,32 µg/mL (coluna 10) mostradas na tabela 2. O padrão negativo contém meio de cultura RPMI e óleo essencial e o padrão positivo de meio RPMI e cepas de *Candida*.

Tabela 2 - Concentrações do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. na placa de microdiluição para determinação da CMI

Poço (Coluna)	Concentração (%)	Concentração (µg/mL)
1	50	142.500
2	25	71.250
3	12,5	35.625
4	6,25	17.812,5
5	3,12	8.906,25
6	1,56	4.453,125
7	0,78	2.226,56
8	0,39	1.113,28
9	0,19	556,64
10	0,09	278,32
11	+	+
12	-	-

+: controle positivo; -: controle negativo.

5.3 Resultados e Discussão

5.3.1 Extração e Rendimento do Óleo Essencial

O rendimento do óleo essencial foi de 0,16% (v/p), onde Patil e colaboradores (2010) e Liu; Liu, (2014) obtiveram teores aproximados, 0,18% (v/p) e 0,11% (v/p), respectivamente. E outros autores como Rana e Blazquez (2002), Nebié et al., (2004) e Vieira et al. (2012) encontraram rendimentos maiores 0,24%, 0,75% e 0,46% respectivamente. Embora sejam relativamente bons esses rendimentos existem divergências com relação à metodologia utilizada na extração, o que pode estar associada à discrepância nos teores dos óleos já que durante o processo de extração podem ocorrer erros que contribuem para uma variação nos valores dos rendimentos obtidos. Por exemplo, na separação do óleo da fase aquosa, partição, há uma perda de óleo essencial que ficam aderidos às paredes dos recipientes utilizados (CASTELO; DEL MENEZZI; RESCK, 2010). Além disso, o local de coleta também influencia nos rendimentos, o que mostram Castro et al. (2004) ao avaliarem 5 tipos de acessos diferentes de mentrasto e obterem teores entre 0,48% e 0,70%. Esper et al. (2014) em extratos coletados em Ibiúna, São Paulo, Brasil obtiveram um rendimento muito baixo, 0,042%.

5.3.2 Análise Química

O óleo essencial foi caracterizado em cromatografia gasosa acoplada à espectro de massas (CG-EM) e foram observados 10 constituintes, onde os sesquiterpenos, precoceno I (84,16%) (6) e β -cariofileno (6,55%) (5) os demais constituintes encontram-se na tabela 3. As estruturas químicas referentes aos constituintes do óleo podem ser observadas na figura 1. Precoceno I e β -cariofileno também foram encontrados como principais constituintes de *A. conyzoides* de Maharashtra (Índia) (PATIL et al., 2009) e Minas Gerais (Brasil) (LIMA et al., 2010; VIEIRA et al., 2012). Já nos acessos de Himachal Pradesh (Índia), Dehra Dun (Índia), Minas Gerais (Brasil) e Kamboinsé (Burkina Faso) apenas o precoceno I foi o constituinte majoritário nos óleos essenciais da espécie, seguido sempre de outros compostos. (SHARMA; SHARMA, 2001; RANA; BLAZQUEZ, 2003; CASTRO et al., 2004 E NEBIÉ et al., 2004; ESPER et al., 2014). Castro et al., (2004) avaliaram 5 óleos essenciais do estado de Minas

Gerais (Brasil) porem de locais diferentes e em apenas um deles apresentou precoceno I como constituinte majoritário, os demais acessos apresentaram precoceno II.

Outros autores descrevem o precoceno II com maior concentração, seguido do precoceno I e trans-cariofileno nas folhas de *A. conyzoides* coletado em Ibiuna, SP-Brasil (Nogueira et al., 2010) e Fuzhou na China (Liu; Liu, 2014).

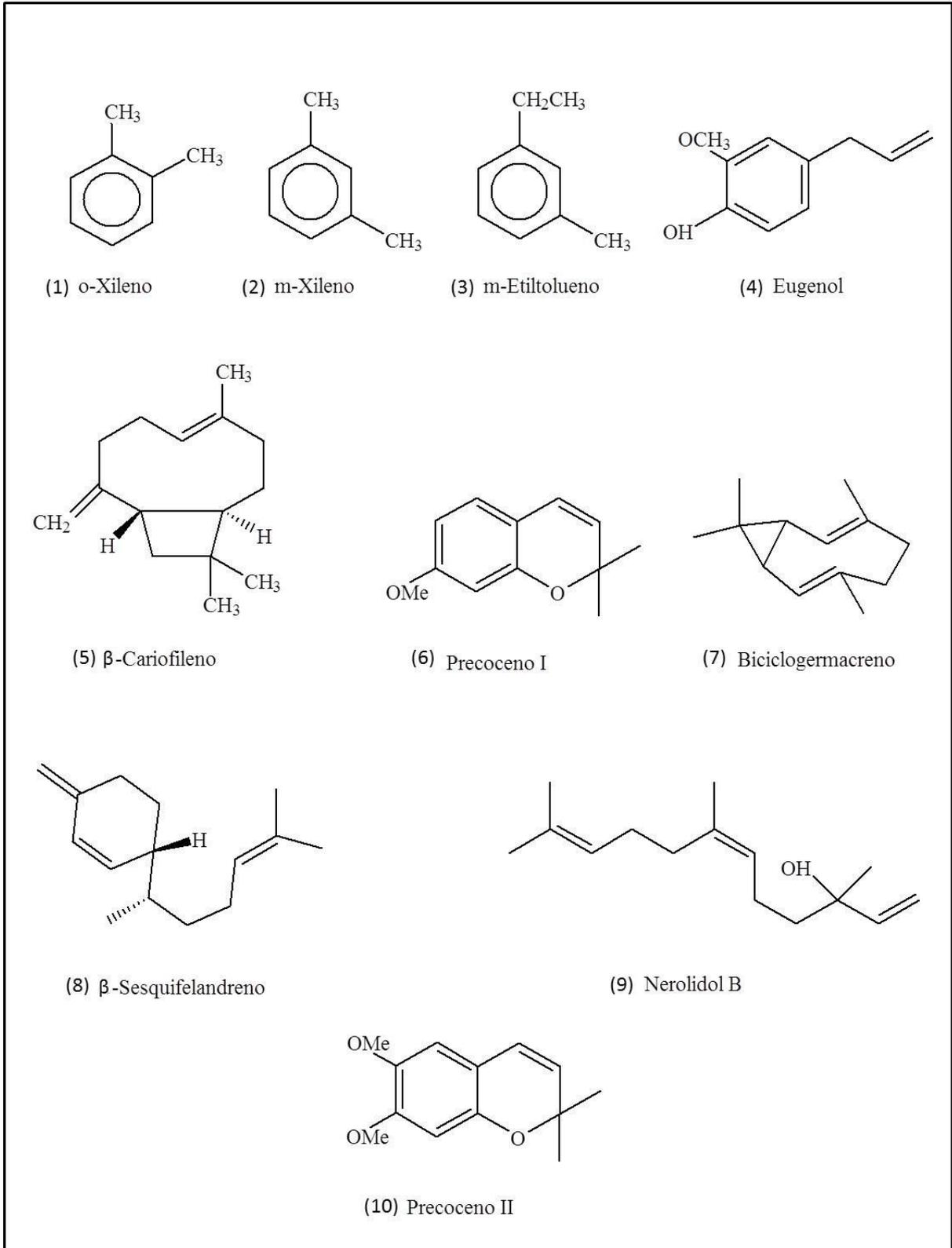
Existe uma variedade de constituintes do óleo essencial que depende do local, período e horário de coleta, mostrada por Siebertz et al. (1990) que avaliaram a composição do óleo das folhas jovens e maduras de *A. houstoniunum* e encontraram diferenças na concentração de precoceno I e II. Onde nas folhas jovens existe maior quantidade de precoceno I e nas folhas adultas, precoceno II foi o composto majoritário. As condições de estresse as quais a planta é submetida também podem influenciar na composição do metabólito secundário. Esse episódio foi observado por Kong, Hu e Xu (2002) que mostram as diferenças de concentrações dos principais constituintes de óleos essenciais extraídos de *Ageratum conyzoides* sobre variados fatores de estresse. Expondo que, quando a planta foi submetida a danos físicos e tratamento com o herbicida ácido diclorofenoxiacético (2,4-D) mostrou precoceno I 57 mg/g e precoceno II 37 mg/g e β -cariofileno com 26 mg/g de material fresco. Já em condições de deficiência de nutrição e competição por *Bidens pilosa* os níveis de Precoceno I e II e β -cariofileno aumentaram bastante. Estas diferenças resultaram também numa divergência da atividade alelopática.

Tabela 3 – Constituintes químicos do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.

Composto	TR	Teor médio (%)
o-xileno (1)	9,217	1,08
m-xileno (2)	10,367	1,34
m-Etiltolueno (3)	13,933	2,00
Eugenol (4)	37,292	0,60
β -Cariofileno* (5)	41,058	6,55
Precoceno I* (6)	43,883	84,16
Biciclogermacreno (7)	45,867	1,04
β -Sesquifellandreno (8)	46,558	1,29
Nerolidol B (9)	47,350	0,54
Precoceno II (10)	48,792	1,41

TR: Tempo de Retenção; *Constituintes majoritários

Figura 1 – Estruturas químicas dos constituintes do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.



5.3.3 Atividade Antifúngica

O óleo essencial de *Ageratum conyzoides* em ensaio qualitativo inibiu o crescimento de oito das vinte cepas de *Candida* testadas. Os valores da CIM do óleo de *Ageratum conyzoides*, sobre as cepas de *Candida*, são apresentados na Tabela 4. O óleo essencial de *A. conyzoides* teve menor CIM frente às cepas dos isolados clínicos 451 – *Candida parapsilosis*, 14206 – *Candida krusei*, 3586 – *Candida glabrata* e 7755 – *Candida parapsilosis*. Neste estudo foram empregados para validação da metodologia o controle positivo (Fluconazol - 64 – 0,125 µg/ml e Anfotericina B – 16 à 0,03 µg/ml) e o controle negativo (apenas o emulsificante DMSO) observando a inibição e o crescimento dos fungos respectivamente. A concentração inibitória mínima dos padrões foi menor que a do óleo para as cepas testadas, no entanto, é importante destacar que esses resultados não devem ser simplesmente comparados, pois deve ser levado em consideração que os padrões são compostos sintéticos e o óleo essencial um produto natural. Sendo assim não é possível comparar os resultados obtidos.

A espécie de *C. krusei* (14206) mostrou-se resistente ao fluconazol e teve inibição pelo óleo essencial de *A. conyzoides* na concentração de 2,22 mg/ml. Já a espécie de *C. glabrata* (3586) se mostrou resistente à Anfotericina B e também foi inibida pelo óleo essencial de *A. conyzoides* na concentração de 2,22 mg/ml (Tabela 4). Sabe-se que a espécie *C. krusei* tem resistência intrínseca ao fluconazol. Ao passo que outras espécies, como *C. tropicalis* e *C. glabrata* têm apresentado crescente resistência adquirida.

Estudos mostram que a natureza lipossolúvel dos óleos essenciais e de seus constituintes permite uma interação com as estruturas celulares que tem constituição lipídica, resultando no aumento da permeabilidade das membranas, o que pode provocar desequilíbrio eletrolítico e morte celular (CASTRO; LIMA, 2010; NASCIMENTO et al., 2007; HAMMER; CARSON; RILEY, 2004).

O trabalho de Pattnaik, Subramanyam e Kole (1996) mostrou atividade significativa do óleo essencial de *A. conyzoides* frente *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Sclerotium rolfsii* e *Trichophyton mentagrophytes* o que corrobora com os resultados aqui descritos. No entanto Chalchat et al. (1997) e Martins et al. (2005) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* e não obtiveram inibição significativa frente à cepas de *C. albicans*. Essas diferenças encontradas com relação à atividade antifúngica para *C. albicans* do óleo da espécie, possivelmente tem associação com o local, horário e período de coleta além de métodos de extração diferentes, que resulta em concentrações e tipos de constituintes diferentes na composição do óleo, principalmente na constituição química.

Ao avaliarem a atividade antifúngica do Precoceno II (10) extraído do óleo de *A. conyzoides* e *A. houstonianum*, Iqbal et al. (2004) mostraram uma concentração inibitória mínima entre 80-100 ppm frente aos fungos *Rhizoctonia solani* e *Sclerotium rolfsii*. Pode-se então sugerir que o Precoceno I (6), que foi encontrado no presente estudo como o principal constituinte do óleo essencial, seja o responsável pela atividade antifúngica frente às cepas de *Candidas*. Já que o precoceno I (6) é considerado um precursor biossintético de Precoceno II (10) (SIEBERTZ et al., 1990).

Apesar de *A. conyzoides* ser apontado por ter hepatotoxicidade e encontrar-se no anexo I, lista de espécies que não podem ser utilizadas na composição de produtos tradicionais fitoterápicos da resolução da diretoria colegiada - RDC N° 26, de 13 de maio de 2014, o óleo essencial não demonstra toxicidade (ABENA et al., 1996; MAGALHÃES et al., 1997; OKUNADE, 2002). Além disso, o óleo essencial de *Ageratum conyzoides* para infecções fúngicas por *Candida* tem ação tópica local, já que esse fungo encontra-se na microbiota normal da pele, não ocorrendo absorção plasmática.

Tabela 4 – Concentração Inibitória Mínima – CIM do Óleo Essencial de *A. conyzoides*

Inóculo	CIM – 48h	CIM – 48h	CIM – 48h
	Padrão Anfotericina B (µg/mL)	Padrão Fluconazol (µg/mL)	(mg/mL)
130292 – <i>Candida albicans</i>	1	0,5	4,45
633 – <i>Candida guilliermondii</i>	1	0,25	4,45
9584 - <i>Candida tropicalis</i>	1	2	4,45
5623 - <i>Candida famata</i>	0,5	1	4,45
451 - <i>Candida parapsilosis</i>	1	0,25	2,22
14206 - <i>Candida krusei</i>	1	R*	2,22
3586 – <i>Candida glabrata</i>	2**	1	2,22
7755 – <i>Candida parapsilosis</i>	0,5	0,25	2,22

Anfotericina B: 16 – 0,03 µg/ml; Sencível: ≤ 1 µg/ml; Resistência: ≥ 2 µg/ml. Fluconazol: 64 – 0,125 µg/ml; Sencível: ≤ 2 µg/ml; Resistente: ≥ 8 µg/ml; R*: resistente

Diante dos resultados obtidos no presente estudo observou-se que o óleo de *A. conyzoides* demonstrou uma atividade antifúngica contra *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. glabrata*, podendo ser considerado uma alternativa para os tratamentos de infecções fúngicas. O óleo essencial da planta tem o precoceno I como constituinte majoritário o que pode supor que o mesmo seja responsável pela atividade antifúngica, visto que já foi atribuída atividade contra fungos para o Precoceno II que é um derivado biossintético do Precoceno I. Dessa forma o estudo pode sugerir isolar o precoceno I e testar este constituinte contra as cepas de *Candida*.

5.4 Referências

AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIA, I. J. L. D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Rev Bras Farmacognosy**, v. 18, p. 472-508, 2008.

ALMEIDA, L. F. D.; CAVALCANTI, Y. W.; VIANA, W. P.; LIMA, E. O. Screening da Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais sobre *Candida Albicans*. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 4, p. 51-56, 2011.

AMOROZO, M. C. M. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antônio do Leverger, MT, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 16, n. 2, p. 189-203, 2002.

BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KAURS, S.; KOHLI, R. K. Phytotoxicity of *Ageratum conyzoides* residues towards growth and nodulation of *Cicer arietinum*. **Agriculture, Ecosystems and Environment**, v. 113, p. 399-401, 2006.

BOSI, C. F.; ROSA, D. W.; GROUGNET, R.; LEMONAKIS, N.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, A. BIAVATTI, L. M. W. Pyrrolizidine alkaloids in medicinal tea of *Ageratum conyzoides*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n.3, p. 425-432, 2013.

BOUDA, H.; TAPONDJOU, L. A.; FONTEM, D. A.; GUMEDZOE, M. Y. D. Effect of essential oils from leaves of *Ageratum conyzoides*, *Lantana camara* and *Chromolaena odorata* on the mortality of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera, Curculionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 37, p. 103-109, 2000.

BRITO, M. R.; SENNA-VALLE, L. Plantas medicinais utilizadas na comunidade caiçara da Praia do Sono, Paraty, Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 25, n. 2, p. 363-372. 2011.

CASTELO, A. V. M.; DEL MENEZZI, C. H. S.; RESCK, I. S. Rendimento e análises espectroscópicas (RMN ^1H ; ^{13}C ; IV) da composição química dos óleos essenciais de quatro plantas do cerrado. **Revista Cerne**, v. 16, n. 4, p. 573-584, 2010.

CASTRO, H. G.; OLIVEIRA, L. O.; BARBOSA, L. C. A.; FERREIRA, F. A.; SILVA, D. J. H.; MOSQUIM, P. R.; NASCIMENTO, E. A. Teor e composição do óleo essencial de cinco acessos de mentrasto. **Quim. Nova**, v. 27, n. 1, p. 55-57, 2004.

CASTRO, R. D.; LIMA, E. O. Atividade antifúngica in vitro do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* L. sobre *Candida spp*. **Rev Odontol UNESP**, v. 39, n. 3, p. 179-184, 2010.

CAVALCANTI, Y. W.; ALMEIDA, L. F. D.; PADILHA, W. W. N. Atividade Antifúngica de Três Óleos Essenciais Sobre Cepas de *Candida*. **Rev Odontol Bras Central**, v. 20, n. 52, p. 68-73, 2011.

CEOLIN, T.; HECK, R. M.; BARBIERI, R. L.; SOUZA, A. D. Z.; RODRIGUES, W. F.; VANINI, M. Plantas medicinales utilizadas como calmantes por los agricultores ecológicos de la región sur do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev enfermagem UFPE on line**, v. 3, n. 4, p.1034-1041, 2009.

CHALCHAT, J. C. GARRY, R. P., MENUT, C., LAMATY, G., MALHURET, R., CHOPINEAU, J. Correlation between chemical composition and antimicrobial activity. VI. ativity of some African Essential Oils. **Journal of Essential Oil Research**, v. 9, n. 1, p. 67-75, 1997.

CORRÊA, P. C. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v. 6, p. 123-148, 1984.

CUNHA, S. A.; BORTOLOTTI, I. M. Etnobotânica de Plantas Mediciniais no Assentamento Monjolinho, município de Anastácio, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 25, n. 3, p. 685-698, 2011.

DI STASI, A. L. C.; OLIVEIRA, G. P.; CARVALHAESA, M. A.; QUEIROZ-JUNIOR, M.; TIENA, O. S.; KAKINAMIA, S. H.; REISB, M. S. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. **Fitoterapia**, v. 73, 2002.

ESPER, R. H.; GONÇALEZ, E.; MARQUES, M. O. M.; FELICIO, R. C.; FELICIO, J. D. Potential of essential oils for protection of grains contaminated by aflatoxin produced by *Aspergillus flavus*. **Frontiers in Micribiology**, v. 5, n. 269, p. 1-5, 2014.

FIORI, A. C. G.; SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; VIDA, J. B.; SCAPIM, C. A.; CRUZ, M. E. S.; PASCHOLATI, S. F. Antifungal Activity of Leaf Extracts and Essential Oils of some Medicinal Plants against *Didymella bryoniae*. **J. Phytopathology**, v. 148, p. 483-487, 2000.

FREIRES, I. A.; MURATA, R. M.; FURLETTI, V. F.; SARTORATTO, A.; ALENCAR, S. M.; FIGUEIRA, G. M.; RODRIGUES, J. A. O.; DUARTE, M. C. T.; ROSALEN, P. L. *Coriandrum sativum* L. (Coriander) Essential Oil: Antifungal Activity and Mode of Action on *Candida* spp., and Molecular Targets Affected in Human Whole-Genome Expression. **Plos One**, v. 9, p. 1-13, 2014.

GARCIA, R. A.; JULIATTI, F. C.; BARBOSA, K. A. G.; CASSEMIRO, T. A. Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum* antifungal activity of

vegetable oils and extracts against *Sclerotinia sclerotiorum*. **Biosci. J.**, v. 28, n. 1, p. 48-57, 2012.

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. **J Antimicrob Chemother**, v. 53, n. 5, p. 1081-1085, 2004.

HOEFFEL, J. L. M.; GONÇALVES, N. M.; FADINI, A. A. B.; SEIXAS, S. R. C. Conhecimento tradicional e uso de plantas medicinais nas apas's cantareira/sp e fernão dias/MG. **Revista VITAS – Visões Transdisciplinares sobre Ambiente e Sociedade**, n. 1, 2011.

IQBAL, M. C. M.; JAYASINGHE, U. L. B.; HERATH, H. M. T. B.; WIJESEKARA, K. B.; FUJIMOTO, Y. A Fungistatic Chromene from *Ageratum conyzoides*. **Phytoparasitica**, v. 32, n. 2, p. 119-126, 2004.

JAYA; SINGH, P.; PRAKASH, B.; DUBEY, N. K. Insecticidal activity of *Ageratum conyzoides* L., *Coleus aromaticus* Benth. and *Hyptis suaveolens* (L.) Poit essential oils as fumigant against storage grain insect *Tribolium castaneum* Herbst. **J Food Sci Technol**, v. 51, n. 9, p. 2210–2215, 2014.

KANYANGA, C. R.; MUNDUKU, K. C.; EHATA, T. M.; LUMPU, N. S.; MAYA, M. B.; MANIENGA, K.; BUMOYI, M.; KABANGU, K. O. Antibacterial and antifungal screening of extracts from six medicinal plants collected in Kinshasa-Democratic Republic of Congo against clinical isolate pathogens. **Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy**, v. 6, n. 3, p. 24-32, 2014.

KASTURI, T. R.; MANITHOMAS, T. Essential Oil of *Ageratum conyzoides* - Isolation and structure of two new constituents. **Tetrahedron Letters**, n.27, p. 2573-2575, 1967.

KONG, C.; FEI, F.; WENJU, L.; PENG, W.; YONG, J. Allelopathic potential of *Ageratum conyzoides* at various growth stages in different habitats. **Allelopathy Jr**, v.13, n. 2, p. 33-40, 2004.

KONG, C.; HU, F.; XU, X. O. Allelopathic potential and chemical constituents of volatiles from *Ageratum conyzoides* under stress. **Journal of Chemical Ecology**, v. 28, n. 6, 2002.

LIMA, I. O.; OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; FARIAS, N. M. P.; SOUZA, E. L. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 2, p. 197-201, 2006.

LIMA, R. K.; CARDOSO, M. G.; MORAES, J. C.; ANDRADE, M. A.; MELO, B. A.; RODRIGUES, V. G. Caracterização química e atividade inseticida do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. sobre a lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (SMITH, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae). **Biosci. J.**, v. 26, n. 1, p. 1-5, 2010.

LIPORACCI, H. S. N.; SIMÃO, D. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 529-540, 2013.

LIU, X. C.; LIU, Z. L. Evaluation of larvicidal activity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. aerial parts and its major constituents against *Aedes albopictus*. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 2, n. 4, p. 345-350, 2014.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Plantarum, p. 544, 2008.

MARTINS, A. P.; SALGUEIRO, R. L.; GONÇALVES, M. J.; VILA, R.; CANIGUERAL, S.; TOMI, F.; CASANOVA, J. Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of *Ageratum conyzoides* from S. Tomé and Príncipe. **Journal of Essential Oil Research**, v. 239, n. 17, p. 239-242, 2005.

MELO, N. I.; MAGALHAES, L. G.; CARVALHO, C. E.; WAKABAYASHI, K. A.; AGUIAR, G. P.; RAMOS, R. C.; MANTOVANI, A. L.; TURATTI, I. C.; RODRIGUES, V.; GROppo, M.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C.; CROTTI, A. E. Schistosomicidal activity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against adult *Schistosoma mansoni* worms. **Molecules**, v. 16, n. 1, p. 762-773, 2011.

MENDONÇA, F. A.; SILVA, K. F.; SANTOS, K. K.; RIBEIRO JÚNIOR, K. A.; SANT'ANA, A. E. Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. **Fitoterapia**, v.76 n. 7-8, p. 629-36. 2005.

MENEZES, T. O. A.; ALVES, A. C. B. A.; VIEIRA, J. M. S.; MENEZES, S. A. F.; ALVES, B. P.; MENDONÇA, L. C. V. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 184-191, 2009.

MONTELES, R.; PINHEIRO, B. U. C. Plantas medicinais em um quilombo maranhense: uma perspectiva Etnobotânica. Bio Terra - **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Universidade Estadual da Paraíba, UEP, v. 7, n. 2, p. 38-48, 2007.

MORAIS, W. C. C.; LIMA, M. A. P.; ZANUNCIO, J. C.; OLIVEIRA, M. A.; BRAGANÇA, M. A. L.; SERRÃO, J. E.; LUCIA, T. M. C. D. Extracts of *Ageratum conyzoides*, *Coriandrum sativum* and *Mentha piperita* inhibit the growth of the symbiotic fungus of leaf-cutting ants. **Industrial Crops and Products**, v. 61, 2014.

MOREIRA, M. D.; PIKANÇO, M. C.; BARBOSA, L. C. A.; GUEDES, R. N. C.; BARROS, E. C.; CAMPOS, M. R. Compounds from *Ageratum conyzoides*: isolation, structural elucidation and insecticidal activity. **Pest Manag Sci**, v. 63, p. 615–621, 2007.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. L. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, P. O.; BARBOSA-JÚNIOR, A. M. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NAEINI, A.; NADERI, N. J.; SHOKRI, H. Analysis and *in vitro* anti-*Candida* antifungal activity of *Cuminum cyminum* and *Salvadora persica* herbs extracts against pathogenic *Candida* strains. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 24, p. 13-18, 2014.

NDIP, R. N.; TARKANG, A. E. M.; MBULLAH, S. M.; LUMA, H. N.; MALONGUE, A.; NDIP, L.; NYONGBELA, M. K.; WIRMUM, C.; EFANGE, S. M. N. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, p. 452-457, 2007.

NÉBIÉ, R. H.C.; YAMÉOGO, R. T.; BÉLANGER, A.; SIB, F. S. Composition chimique des huiles essentielles d'*Ageratum conyzoides* du Burkina Faso. **C. R. Chimie**, v. 7, p. 1019–1022, 2004.

NOGUEIRA, J. H.C.; GONÇALEZ, E.; GALLETI, R. S.; FACANALI, R.; MARQUES, M. O.M.; FELÍCIO, J. D. *Ageratum conyzoides* essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137 p. 55–60, 2010.

NWEZE, N. E.; OBIWULU, I. S. Anticoccidial effects of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, p. 6-9, 2009.

OLIVEIRA, G. L.; OLIVEIRA, A. F. M.; ANDRADE, L. H. C. Plantas medicinais utilizadas na comunidade urbana de Muribeca, Nordeste do Brasil. **Acta bot. bras.** V. 24, n. 2, p. 571-577. 2010.

PARI, K.; RAO, P. J.; SUBRAHMANYAM, B.; RASTHOGI, J. N.; DEVAKUMAR, C. Benzofuran and other constituents of the essential oil of *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 4, p. 274-277, 1997.

PATIL, R. P.; NIMBALKAR, M. S.; JADHAV, U. U.; DAWKARC, V. V.; GOVINDWARC, S. P. Antiaflatoxigenic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L.. **J Sci Food Agric**, v. 90, p. 608–614, 2010.

PATTNAIK, S.; SUBRAMANYAM, V. R.; KOLE, C. Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro. **Microbios**, v. 86, n. 349, p. 237-246, 1996.

RANA, V. S.; BLAZQUEZ, M. A. Chemical composition of the volatile oil of *Ageratum conyzoides* aerial parts. **The international Journal of Aromatherapy**, v. 13, n. 4, p. 203-206, 2003.

RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais do cerrado na região do Alto Rio Grande-MG. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 25, n. 1, p. 102-123, 2001.

SAHARKHIZ, M. J.; MOTAMEDI, M.; ZOMORODIAN, K.; PAKSHIR, K. MIRI, R.; HEMYARI, K. Chemical Composition, Antifungal and Antibiofilm Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L.. **International Scholarly Research Network**, p. 1-6, 2012.

SANTOS M. R. A.; LIMA M. R.; FERREIRA M. G. R. Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, em Rondônia. **Horticultura Brasileira**, v. 26, p. 244-250, 2008.

SHAILAJAN, S.; WADKE, P.; JOSHI, H.; TIWARI, B. Evaluation of quality and efficacy of an ethnomedicinal plant *Ageratum conyzoides* L. in the management of pediculosis. **Journal of Young Pharmacists**, v. 5, p. 139-143, 2013.

SHARMA, K.; SHARMA, O. P. Analysis of Precocenes in the Essential Oil of *Ageratum* spp. by Reverse-phase Highperformance Liquid Chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 12, p. 263–265, 2001.

SIEBERTZ, R.; PROKSCH, P.; WITTE, L. Accumulation and biosynthesis of the chormenes precocene I and II in *ageratum hustonianum*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 2135-3138, 1990.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC, p. 387-416, 1999.

SOBRINHO, F. A. P.; GUEDES-BRUNI, R. R.; CHRISTO, A. G. Uso de plantas medicinais no entorno da Reserva Biológica de Tinguá, Nova Iguaçu, RJ. **Rev. Acad. Ciênc. Agrár. Ambient. Curitiba**, v. 9, n. 2, p. 195-206, 2011.

VIEIRA, S. S.; CARDOSO, M. G.; SOUSA, P. E.; GUIMARÃES, L. G. L.; ANDRADE, M. A.; ANDRADE, J. Composição química e atividade fungitóxica do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. (Mentrasito). **Magistra**, v. 24, n. 1, p. 55-62, 2012.

XUAN, T. D.; SHINKICHI, T.; HONG, N. H.; KHANH, T. D.; MIN, C. I. Assessment of phytotoxic action of *Ageratum conyzoides* L. (billy goat weed) on weeds. **Crop Protection**, v. 23, p. 915–922, 2004.

CAPÍTULO III

6 CAPÍTULO III – Caracterização Fitoquímica e Físico-química das folhas de *Ageratum conyzoides* L.

6.1 Introdução

Asteraceae (Compositae) é uma grande família de plantas que compreende cerca de 1000 gêneros e 25000 espécies em diferentes habitats. No Brasil, há cerca de 300 gêneros com aproximadamente 2000 espécies (DEL-VECHIO-VIEIRA et al., 2008). Essa família tem vegetações bem distintas que vão desde ervas perenes, subarbustos e arbustos a ervas anuais, lianas e árvores. São encontradas nos mais diversos habitats já que tem uma boa adaptação ambiental (CANCELLI; EVALDT; BAUERMANN, 2007). As plantas dessa família são importantes economicamente: sejam ornamentais, medicinais ou alimentícias. Classificados como erva daninha existem os seguintes gêneros *Blainvillea*, *Emilia*, *Porophyllum*, *Acanthospermum*, *Sonchus*, *Conyza*, *Amaranthus*, *Alternanthera*, *Bidens*, *Tridax*, *Gnaphalium*, *Cordia*, *Raphanus*, *Brassica*, *Euphorbia*, *Chamaesyce*, *Sida*, *Malvastrum*, *Phyllanthus*, *Richardia* *Ageratum*, *Chromolaena* entre outros (ADEDEJI; JEWoola, 2008; GARCIA et al., 2010).

Entre os gêneros da família Asteraceae destaca-se *Ageratum* que consiste em aproximadamente 30 espécies. Em especial *A. conyzoides* que é amplamente utilizado pela população, sendo também uma das espécies mais estudadas com relação à suas atividades biológicas (DEL-VECHIO-VIEIRA et al, 2008).

A planta é nativa da América tropical e foi introduzida e naturalizada na Índia espalhando-se para várias partes tropicais e subtropicais do mundo (NOGUEIRA et al. 2010; LEKE et al., 2012). A planta prospera em todo tipo de solo, e é muito comum em lugares desertos, pastagens, terrenos baldios e até mesmo florestas. É considerada uma erva daninha que em campos agrícolas é muito problemática, podendo interferir no crescimento e estabelecimento de várias culturas, reduzindo o seu crescimento (BATISH et al., 2006; SHIRWAIKAR, 2003; KONG et al., 2004).

Etnicamente a planta é usada em forma de chás (decoção) e sucos para ingestão e loções, óleos e tinturas para afecções na pele (NDIP et al. 2007). Na medicina popular *Ageratum conyzoides* é bastante indicado como purgante, antitérmico, tratamento de úlceras, anti-inflamatório, analgésico, anestésico, úlceras, diarreia hemorragia e distúrbios mentais (GONZALEZ, 1991; BOUDA, et al., 2000; OKUNADE, 2002; SHIRWAIKAR et al., 2003;

MOURA, 2005; NWEZE; OBIWULU, 2009; NOGUEIRA et al., 2010). Diversas atividades farmacológicas de *A. conyzoides* já foram mencionadas como: inseticida, antibacteriana, antifúngica, antiparasitárias, anti-inflamatória, gastroprotetora, cicatrizante () e hipoglicemiante (MATTOS, 1988; MARQUES-NETO; LAPA; KUBOTA, 1988; PATTNAIK, SUBRAMANYAM; KOLE, 1996; FIORI et al. 2000; BOUDA et al., 2001; KONG; HU; XU 2002; SHIRWAIKAR et al., 2003; XUAN et al, 2004; KONG et al., 2004; MENDONÇA et al., 2005; MOURA et al., 2005; BATISH et al., 2006; CHAH, 2006; NDIP et al. 2007; MOREIRA et al., 2007; NWEZE e OBIWULU, 2009; Patil et al., 2009; LIMA et al. 2010; NOGUEIRA et al., 2010; NOUR et al., 2010; MELO et al., 2011; AGUNBIADE et al., 2012; ARULPRAKASH et al., 2012; SHAILAJAN et al., 2013; JAYA et al., 2014; MORAIS et al., 2014).

A. conyzoides é composto por uma grande diversidade de metabólitos incluindo mono e sesquiterpenos, flavonoides, alcaloides, cumarinas, triterpenos e esteróis (KASTURI; MANITHOMAS, 1967; GONZALEZ et al., 1991; PARI et al., 1997; OKUNADE, 2002; RANA; BLAZQUEZ, 2003; NOGUEIRA et al., 2010; LIMA et al., 2010; BOSI et al, 2013). A maior parte dos estudos de fitoquímica dessa planta relata a caracterização química do seu óleo volátil. Dessa forma, por existir escassez de estudos na literatura sobre caracterização fitoquímica e físico-química do extrato das folhas, conforme preconizado pela Resolução nº 14/2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2010), o objetivo deste trabalho foi estabelecer parâmetros para o seu controle de qualidade.

6.2 Material e Métodos

6.2.1 Material Vegetal

Ageratum conyzoides foi coletada no mês de Agosto de 2013 no município de Camocim de São Félix, Zona da Mata de Pernambuco. A exsicata foi confeccionada e depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima, na Empresa Pernambucana de Pesquisas Agropecuárias (IPA) sob número de tombamento 89312.

6.2.2 Prospecção Fitoquímica

Logo após a coleta, as folhas frescas foram selecionadas para preparação do extrato por infusão metanólica a 10% (v/v), sob agitação durante 30 min e submetidos à cromatografia em camada delgada (CCD), em consonância com os procedimentos descritos por Harborne (1998) e Wagner e Bladt (1996). As análises foram efetuadas aplicando-se alíquotas (15 µL) dos extratos em placas cromatográficas de gel de sílica (F254), empregando-se diversos sistemas eluentes, padrões e reveladores adequados (Tabela 1). Para pesquisa de saponinas, realizou-se o teste de afrogenicidade, no qual a presença de espuma abundante e persistente por mais de 15 minutos, após forte agitação da solução durante 30 segundos seguida de repouso, foi o critério para determinar a presença de saponósidos (COSTA, 2001).

Tabela 1 – Sistemas cromatográficos, padrões e reveladores empregados na prospecção fitoquímica de *Ageratum conyzoides* L.

Classe de metabólito	Sistema de Eluição	Padrão	Revelador
Alcaloides	AcOEt-HCOOH- AcOH-H ₂ O ¹	Pilocarpina	Dragendorff
Mono e Sesquiterpenos	Tolueno-AcOEt ²	Timol	Vanilina Sulfúrica
Triterpenos e Esteroides	Tolueno-AcOEt ³	β-sitosterol	Liebermann Buchard
Cumarinas	n-Hexano-AcOEt ⁴	Umbeliferona	KOH 10% em EtOH
Flavonoides, Fenilpropanoglicosídeos e Derivados Cinâmicos	AcOEt-HCOOH- AcOH-H ₂ O ¹	Rutina	NEU + UV
Taninos Condensados	AcOEt-HCOOH- AcOH-H ₂ O ⁵	Epicatequina	Vanilina Clorídrica
Taninos Hidrolisáveis	AcOEt-HCOOH- AcOH-H ₂ O ¹	Ácido gálico	NEU + UV
Antraquinonas	AcOEt-HCOOH- AcOH-H ₂ O ⁵	Aloína	KOH 10% em H ₂ O

¹100:11:11:27 v/v; ²97:3 v/v; ³90:10 v/v; ⁴95:5 v/v; ⁵100:3:3:3 v/v; ⁶97:3 v/v; AcOEt = Acetato de Etila; HCOOH = Ácido Acético; AcOH = Ácido Fórmico; H₂O = Água; CHCl₃ = Clorofórmio; MeOH = Metanol; UV = Ultravioleta.

6.2.3 Caracterização Físico-Química

Todos os ensaios físico-químicos da matéria-prima vegetal foram realizados em consonância com os parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira V Edição (2010). Os testes incluíram determinação de material estranho, perda por dessecação, teor de cinzas totais e de cinzas insolúveis em ácido, análise granulométrica por tamisação e teor de substâncias extraíveis por água (BUNDESVEREINIGUNG, 1986).

Para determinação de matéria estranha foram utilizados 25g do material vegetal em estado de pó. Espalhou-se, em camada fina sobre uma superfície limpa e plana, o material vegetal e a separação foi feita manualmente observando-se matéria estranha a olho nu e com auxílio de lente de aumento de 5 vezes. O material separado foi pesado e determinado a sua porcentagem em relação ao peso total da amostra (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

Seguindo a Farmacopeia Brasileira V (2010) para determinação de cinzas totais foram pesadas 3g da amostra pulverizada e transferida para cadinho previamente tarado. A amostra foi distribuída uniformemente no cadinho e incinerada em temperatura que aumentou gradativamente até cerca de 600°C em mufla. O Cadinho foi resfriado em dessecador e quando em temperatura ambiente, pesado. E a porcentagem de cinzas foi calculada. Para determinação de cinzas insolúveis em ácidos, o resíduo obtido na determinação de cinzas totais foi fervido por 5 min com 25 ml de ácido clorídrico a 7% (p/v) em cadinho coberto com vidro relógio. Após, o vidro relógio foi lavado em 5 ml de água quente, juntando-se a água de lavagem ao cadinho. Recolheu-se o resíduo, insolúvel no ácido, sobre papel filtro, lavando-o com água quente até que o filtrado se mostrasse neutro. O papel filtro foi transferido para o cadinho original, secado em chapa aquecedora e incinerado a cerca de 500°C em mufla até peso constante. O cálculo da porcentagem foi realizado.

Para determinação da granulometria, foram pesadas amostras com cerca de 25 gramas do material vegetal pulverizado e submetidas à passagem através de tamises com abertura de malha de 850, 500, 425, 250, 150 e 75 µm em tamisador Bertel®. Os resultados, obtidos pela média de três determinações, foram analisados através de histograma de distribuição e gráfico das curvas de retenção e passagem a fim de determinar o diâmetro médio das partículas e, assim, classificar o pó.

6.3 Resultados e Discussão

6.3.1 Prospecção Fitoquímica

A triagem fitoquímica revelou a presença de mono e sesquiterpenos, triterpenos e esteroides, alcaloides, flavonoides, saponinas e cumarinas. Não foram encontrados taninos e antraquinonas (Tabela 2). Os alcaloides, flavonoides e taninos são encontrados em grande maioria nos extratos da planta enquanto que, saponinas esteróis, triterpenos e cumarinas são encontrados com menor frequência (AKINYEMI et al., 2005; RASHMI; RAJKUMAR, 2011; ONUOHA et al., 2013; KANYANGA et al., 2014; ODELEYE et al., 2014).

Miranda e colaboradores (2013) em prospecção fitoquímica do extrato etanólico de *A. conyzoides* descrevem um perfil fitoquímico muito parecido com o aqui descrito, onde demonstraram a presença de alcaloides, cumarinas, flavonoides, triterpenos e esteróis e saponinas. Além desses metabólitos, esses autores encontraram ainda a presença de compostos fenólicos, açúcares, naftoquinonas e taninos.

No entanto não foram encontrados na literatura a presença de mono e sequiterpenos para nenhum tipo de extrato das folhas de *A. conyzoides* o que diverge com a identificação realizada no presente trabalho.

O extrato de éter de petróleo de *Ageratum conyzoides* revelou a presença de friedelina (triterpeno), sitosterol e estigmasterol (esteróis) (HUI; LEE, 1970). Apesar da maioria dos estudos sobre a planta se concentrarem no óleo essencial, existem alguns trabalhos baseados na prospecção fitoquímica de extratos. Por exemplo, Bosi et al. (2013) e Lorenzi e Matos (2002) encontraram alcalóides pirrolizidínicos no extrato das partes aéreas em floração e não floração. Vários flavonoides e flavonas metoxiladas ou não foram identificadas em extratos das folhas de *A. conyzoides* (ADESOGAN; OKUNADE, 1979; VYAS; MULCHANDANI, 1986; GONZÁLEZ et al., 1990; NOUR et al., 2010). González et al. (1990) identificaram no extrato hexânico das partes aéreas, cromonas, sitosterol, sesamina (lignina), oxido-cariofileno, precoceno I e precoceno II. Castro et al. (2004) destacam que entre os constituintes fixos encontrados nesta planta foram identificados esteróis, quercetina (flavonoide), campferol, glicosídios do campferol, ácidos cafeicos (composto fenólico), fumárico e várias flavonas polimetoxiladas.

Tabela 2 – Prospecção fitoquímica do extrato metanólico das Folhas de *Ageratum conyzoides* L.

Metabólitos	Ext. MeOH
Alcaloides	+
Antraquinonas	-
Cumarinas	+
Flavonoides	+
Mono e Sesquiterpenos	+
Taninos Condensados	-
Taninos Hidrolisáveis	-
Triterpenos e Esteroides	+
Saponinas	+

Ext. MeOH: extrato metanólico; - Ausentes; + Presentes;

6.3.2 Caracterização Físico-química

A matéria estranha presente no pó das folhas de *A. conyzoides*, para determinar contaminação da matéria prima vegetal, apresentou uma média de 0,20% ($\pm 0,02$), estando em conformidade com o limite máximo de 2% m/m especificado pela Farmacopeia Brasileira V (2010).

A perda por dessecação é um indicativo do teor de substância(s) volátil(eis) de qualquer natureza, além da umidade residual. A determinação da quantidade de água presente nas drogas vegetais constitui um índice que irá determinar a qualidade da sua preparação e permite a garantia de sua conservação. É importante a determinação da perda por dessecação já que o excesso de água propicia um descontrole da estabilidade microbiológica, suscetibilidade ao desenvolvimento de fungos e bactérias e à estabilidade química, possibilidade de hidrólise dos constituintes. O baixo conteúdo de umidade, por sua vez, indica que houve eficiência durante o processo de secagem e que o material é estável (SHARAPIN, 2000; SOUZA et al., 2003;). Além disso, este parâmetro pode fornecer dados sobre o rendimento de extração.

O material vegetal apresentou teor de umidade de 12,1% ($\pm 0,03$) que encontra-se dentro dos valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira V (2010), que determina valores de umidade de 8 a 14%, indicando uma boa conservação e uma secagem eficiente da matéria-prima vegetal.

A determinação do teor de cinzas totais foi realizada com o objetivo de se conhecer valores de cinzas fisiológicas para a planta (parte usada: folhas). Os constituintes ou contaminantes obtidos por incineração destacam-se carbonos, cloretos e diversos tipos de óxidos (COSTA, 2001). Essa informação pode detectar ou prevenir a adulteração ou contaminação por impurezas inorgânicas não voláteis que podem estar presentes (FARIAS, 2004). Já a determinação de cinzas insolúveis em ácido tem como objetivo verificar a presença de sílica e constituintes silícicos na droga vegetal, tais como terra ou areia (ANVISA, 2010; COUTO et al., 2009). Os resultados encontrados na determinação de cinzas totais e insolúveis em ácido das folhas de *A. conyzoides* foram, respectivamente, 9,8% ($\pm 0,04$) e 1,7% ($\pm 0,03$). Os valores obtidos nestes ensaios sugerem que a amostra vegetal não possui excesso de contaminantes inorgânicos visto que estão abaixo do limite de 14% estabelecido nas monografias de diversas drogas vegetais contidas na Farmacopeia Brasileira V (2010).

A determinação da granulometria da droga vegetal permite a relação com um parâmetro da eficiência da extração, mais partículas muito finas impedem a absorção do líquido extrator e diminuem a eficiência da extração. Já partículas de alta granulometria não apresentam superfície de contato, também diminuindo a eficiência de extração (MIGLIATO et al. 2007; MARQUES et al, 2012). Assim, pela análise do histograma de distribuição granulométrica (Figura 1) é possível verificar que as partículas do pó de *A. conyzoides* encontram-se predominantemente no tamis de malha 250 μm (33,27%). O tamanho médio das partículas, 250 μm , pode ser visualizado através do ponto de interseção das curvas de retenção e passagem representadas na Figura 2. Uma vez que menos de 40 % do pó passou pelo tamis com abertura nominal de malha de 150 μm , ele foi classificado como moderadamente grosso, segundo a Farmacopeia Brasileira V (2010). Pós de tamanho maior, como os desta classificação, favorecem as extrações, pois partículas muito finas podem aderir às partículas maiores, aumentando a viscosidade do meio e criando uma barreira que impeça a penetração de solventes (VOIGT; BORNSCHEIN, 1982).

Figura 1 – Histograma de distribuição granulométrica das folhas de *Ageratum conyzoides* L.

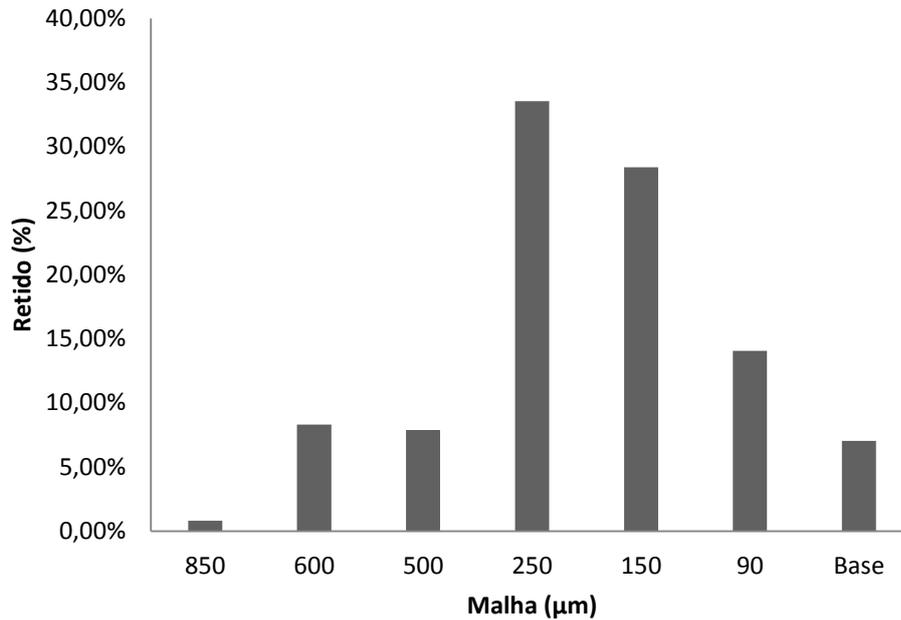
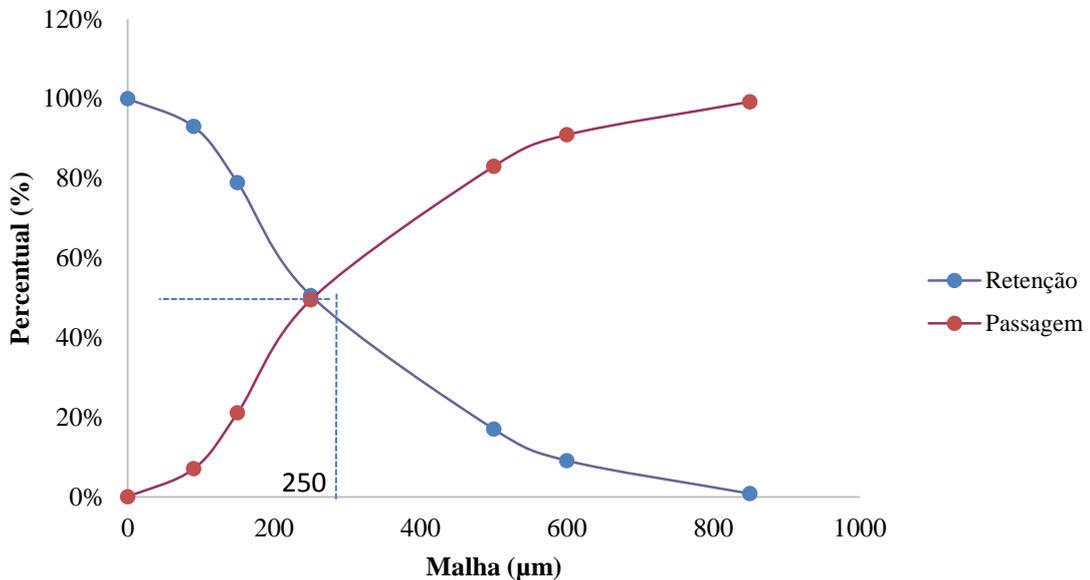


Figura 2 - Curvas de retenção e passagem das folhas de *Ageratum conyzoides* L.



A caracterização físico-química da matéria prima vegetal é necessária para que ocorra uma garantia do controle de qualidade. Pois é importante que a droga vegetal mantenha-se estabilizada, de modo que garanta a reprodutibilidade do processo através dos critérios de aceitação da qualidade exigidos pela RDC N° 26, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014).

Dessa forma, o trabalho contribui de forma positiva para garantia da qualidade do material vegetal da espécie *Ageratum conyzoides* que demonstra a presença de classes de metabólitos importantes como flavonoides, cumarinas, saponinas, triterpenos e esteróis, mono e sesquiterpenos além de alcaloides ao que pode-se associar a diversidade de ação biológica da planta. Além disso, através do perfil físico-químico se estabelece um controle da qualidade e certifica-se a homogeneidade e eficiência dos processos de secagem, extração e pulverização da droga para que a mesma possa ser usada como material vegetal.

6.4 Referências

ADEDEJI, O.; JEWOOLA O. A. Importance of Leaf Epidermal Characters in the Asteraceae Family. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca**, v. 36, n. 2, p. 7-16, 2008.

ADESOGAN, E. K.; OKUNADE, A. L. A new flavone from *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 18, p. 1863-1864, 1979.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 5^a. ed. São Paulo: Atheneu; v. 2, 2010.

AGUNBIADE, O. S.; OJEZELE, O. M.; OJEZELE, J. O.; AJAYI, A. Y. Hypoglycaemic activity of commelina africana and *Ageratum conyzoides* in relation to their mineral composition. **African Health Sciences**, v. 12, n. 2, 2012.

AKINYEMI, K. O.; OLADAPO, O.; OKWARA, C. E.; IBE, C. C.; FASURE, K. A. Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1-7, 2005.

ARULPRAKASH, K.; MURUGAN, R.; PONRASU, T.; IYAPPAN, K.; GAYATHRI, V. S.; SUGUNA, L. Efficacy of *Ageratum conyzoides* on tissue repair and collagen formation in rats. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 37, p. 418-424, 2012.

BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KAURS, S.; KOHLI, R. K. Phytotoxicity of *Ageratum conyzoides* residues towards growth and nodulation of *Cicer arietinum*. **Agriculture, Ecosystems and Environment**, v. 113, p. 399-401, 2006.

BOSI, C. F.; ROSA, D. W.; GROUGNET, R.; LEMONAKIS, N.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, A. BIAVATTI, L. M. W. Pyrrolizidine alkaloids in medicinal tea of *Ageratum conyzoides*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n.3, p. 425-432, 2013.

BOUDA, H.; TAPONDJOU, L.A.; FONTEM, D.A.; GUMEDZOE, M.Y.D. Effect of essential oils from leaves of *Ageratum conyzoides*, *Lantana camara* and *Chromolaena odorata* on the mortality of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera, Curculionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 37, p. 103-109, 2001.

BRASIL, Resolução RDC 14 – Dispõe sobre o registro de fitoterápicos no Brasil. ANVISA, **Diário Oficial da União, Brasília - DF**, março, 2010.

BRASIL, Resolução RDC 26 – Dispõe sobre o registro de fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos no Brasil. ANVISA, **Diário Oficial da União, Brasília – DF**, maio, 2014.

BUNDESVEREINIGUNG, D. A.(Hrsg.) **Deutscher Arzneimittel - Codex**. Frankfurt: Govi, Stuttgart, Deutscher Apotheker, 1986.

CANCELLI, R. R.; EVALDT, A. C. P.; BAUERMANN, S. G. Contribuição à morfologia polínica da família Asteraceae martinov. no Rio Grande do Sul - Parte I. **Pesquisas botânica**, n. 58, p. 347-374, 2007.

CHAH, K. F.; EZE, C. A.; EMUELOSI, C. E.; ESIMONE, C. O. Antibacterial and wound healing properties of methanolic extracts of some Nigerian medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v. 8, p.104. 2006.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 3ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

COUTO, R. O.; VALGAS, A. B.; BARA, M. T. F.; PAULA, J. R. Caracterização físico-química do pó das folhas de *Eugenia dysenterica* DC. (Myrtaceae). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 3, p. 59 - 69, 2009.

DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; BARBOSA, M. V. D.; LOPES, B. C.; SOUSA, O. V.; SANTIAGO-FERNANDES, L. D. R.; ESTEVES, R. L.; KAPLAN, M. A. C. Caracterização morfoanatômica de *Ageratum fastigiatum* (Asteraceae). **Brazilian Journal of Pharmacology**, v. 18, p. 769-776, 2008.

FARIAS, M.R. Avaliação da Qualidade de Matérias-Primas Vegetais. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2004. p.263-88.

FIORI, A. C. G.; SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; VIDA, J. B.; SCAPIM, C. A.; CRUZ, M. E. S.; PASCHOLATI, S. F. Antifungal Activity of Leaf Extracts and Essential Oils of some Medicinal Plants against *Didymella bryoniae*. **J. Phytopathology**, v. 148, p. 483-487, 2000.

GARCIA, L. M.; FEITOSA, N.; D'OLIVEIRA, P. S.; ZONETTI, P. C. Levantamento de espécies de plantas daninhas na cultura do pinhão manso em Maringá, PR. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 10, n. 2, p. 75-87, 2011.

GONZALÉZ, A. G.; AGUIAR, Z. E.; GRILLO, T. A.; LUIS, J. G.; RIVERA, A.; CALLE, J. Methoxyflavones from *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 1, n. 4, p. 691-711, 1991.

HARBONE, J. B. **Phytochemical methods**. 2. ed. London: Chapman & Hall, 1984.

HUI, W. H.; LEE, W. K. Triterpenoid and steroid constituents of some *Lactuca* and *Ageratum* species of Hong Kong. **Phytochemistry**, v. 10, p. 899, 1971.

JAYA; SINGH, P.; PRAKASH, B.; DUBEY, N. K. Insecticidal activity of *Ageratum conyzoides* L., *Coleus aromaticus* Benth. and *Hyptis suaveolens* (L.) Poit essential oils as fumigant against storage grain insect *Tribolium castaneum* Herbst. **J Food Sci Technol**, v. 51, n. 9, p. 2210–2215, 2014.

KANYANGA, C. R.; MUNDUKU, K. C.; EHATA, T. M.; LUMPU, N. S.; MAYA, M. B.; MANIENGA, K.; BUMOYI, M.; KABANGU, K. O. Antibacterial and antifungal screening of extracts from six medicinal plants collected in Kinshasa-Democratic Republic of Congo against clinical isolate pathogens. **Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy**, v. 6, n. 3, p. 24-32, 2014.

KASTURI, T. R.; MANITHOMAS, T. Essential Oil of *Ageratum conyzoides* - Isolation and structure of two new constituents. **Tetrahedron Letters**, n.27, p. 2573-2575, 1967.

KONG, C.; FEI, F.; WENJU, L.; PENG, W.; YONG, J. Allelopathic potential of *Ageratum conyzoides* at various growth stages in different habitats. **Allelopathy Jr**, v.13, n. 2, p. 33-40, 2004.

KONG, C.; HU, F.; XU, X. O. Allelopathic potential and chemical constituents of volatiles from *Ageratum conyzoides* under stress. **Journal of Chemical Ecology**, v. 28, n. 6, 2002.

LEKE, W. N.; BROWN, J. K.; LIGTHART, M. E.; SATTAR, N.; NJUALEM, D. K.; KVARNHEDEN, A. *Ageratum conyzoides*: A host to a unique begomovirus disease complex in Cameroon. **Virus Research**, v. 163, p. 229-237, 2012.

LIMA, R. K.; CARDOSO, M. G.; MORAES, J. C.; ANDRADE, M. A.; MELO, B. A.; RODRIGUES, V. G. Caracterização química e atividade inseticida do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. sobre a lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (SMITH, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae). **Biosci. J.**, v. 26, n. 1, p. 1-5, 2010.

LORENZI, H.; MATOS, FJA. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Plantarum, v. 2, p. 512, 2002.

MARQUES, M. O. M.; FELÍCIO, J. D. *Ageratum conyzoides* essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137 p. 55–60, 2010.

MARQUES-NETO, J. F.; LAPA, A.; KUBOTA, M. Efeitos do *Ageratum conyzoides* Lineé no tratamento da artrose. **Rev. Bras. Reumat.**, v. 28, n. 4, p. 34–37, 1988.

MATTOS, F.J.A. Plantas medicinais: Boldo, colônia e mentrasto. **O povo, Univ. Aberta, Fortaleza**, v. 27, p. 2–3, 1988.

MELO, N. I. MAGALHAES, L. G.; CARVALHO, C. E.; WAKABAYASHI, K. A. L.; AGUIAR, G. P.; RAMOS, R. C.; MANTOVANI, A. L. L.; TURATTI, I. C. C.; RODRIGUES, V.; GROppo, M.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C. S.; CROTTI, A. E. M. Schistosomicidal Activity of the Essential Oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against Adult *Schistosoma mansoni* Worms. **Molecules**, v. 16, p. 762-773, 2011.

MENDONÇA, F.A.; SILVA, K. F.; SANTOS, K.K.; RIBEIRO JÚNIOR, K.A.; SANT'ANA, A. E. Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. **Fitoterapia**, v. 76 n. 7-8, p. 629-36. 2005.

METCALFE, C. R.; CHALK, L. **Anatomy of the Dicotyledons**. London: Oxford Univ Press. v. 2. 1950.

MIGLIATO, K. F. et al. Controle da qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 94-101, 2007.

MIRANDA, G. S.; SANTANA, G. S.; MACHADO B. B.; COELHO, F. P.; CARVALHO, C. A. Atividade antibacteriana *in vitro* de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.15, n.1, p.104-111, 2013.

MORAIS, W. C. C.; LIMA, M. A. P.; ZANUNCIO, J. C.; OLIVEIRA, M. A.; BRAGANÇA, M. A. L.; SERRÃO, J. E.; LUCIA, T. M. C. D. Extracts of *Ageratum conyzoides*, *Coriandrum sativum* and *Mentha piperita* inhibit the growth of the symbiotic fungus of leaf-cutting ants. **Industrial Crops and Products**, v. 61, 2014.

MOREIRA, M. D.; PIKANÇO, M. C.; BARBOSA, L. C. A.; GUEDES, R. N. C.; BARROS, E. C.; CAMPOS, M. R. Compounds from *Ageratum conyzoides*: isolation, structural elucidation and insecticidal activity. **Pest Manag Sci**, v. 63, p. 615–621, 2007.

- MOURA, A. C. A.; SILVA, E. L. F.; FRAGA, M. C. A.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; MAIA, M. B. S. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **Phytomedicine**, v. 12, p. 138–142, 2005.
- NDIP, R. N.; TARKANG, A. E. M.; MBULLAH, S. M.; LUMA, H. N.; MALONGUE, A.; NDIP, L.; NYONGBELA, M. K.; WIRMUM, C.; EFANGE, S. M. N. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, p. 452–457, 2007.
- NOGUEIRA, J. H. C.; GONÇALEZ, E.; GALLETI, R. S.; FACANALI, R.; MARQUES, G. S. Caracterização fitoquímica e físico-química das folhas de *Bauhinia forficata* Link coletada em duas regiões brasileiras. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 33, n. 1, p. 57-62, 2012.
- NOUR, A. M. M.; KHALID, S. A.; KAISER, M.; BRUN, R.; ABDALLA, W. E.; SCHMIDT, T. J. The antiprotozoal activity of methylated flavonoids from *Ageratum conyzoides* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, p. 127–130, 2010.
- NWEZE, N. E.; OBIWULU, I. S. Anticoccidial effects of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, p. 6-9, 2009.
- ODELEYE, O. P.; OLUYEGE, J. O.; AREGBESOLA, O. A.; ODELEYE, P.O. Evaluation of preliminary phytochemical and antibacterial activity of *Ageratum conyzoides* (L) on some clinical bacterial isolates. **The International Journal Of Engineering And Science**, v. 3, n. 6, p. 1-5, 2014.
- OKUNADE, A. L. *Ageratum conyzoides* L. Asteraceae. **Fitoterapia**, v. 73, p. 1-16, 2002.
- ONUOHA, O. G.; AYO, J. A.; OSUAGWU, V.; IRUOLAJE, F.O. Investigation of the antibacterial activity of *Ageratum Conyzoides* extract on microorganisms isolated from septic wound. **Topclass Journal of Herbal Medicine**, v. 2, n. 8, p. 182-188, 2013.
- PARI, K.; RAO, P. J.; SUBRAHMANYAM, B.; RASTHOGI, J. N.; DEVAKUMAR, C. Benzofuran and other constituents of the essential oil of *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 4, p. 274-277, 1997.
- PATIL, R. P.; NIMBALKAR, M. S.; JADHAV, U. U.; DAWKARC, V. V.; GOVINDWARC, S. P. Antiaflatoxic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L. **J Sci Food Agric**, v. 90, p. 608–614, 2010.

PATTNAIK, S.; SUBRAMANYAM, V. R.; KOLE, C. Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro. **Microbios**, v. 86, n. 349, p. 237-246, 1996.

RANA, V. S.; BLAZQUEZ, M. A. Chemical composition of the volatile oil of *Ageratum conyzoides* aerial parts. **The international Journal of Aromatherapy**, v. 13, n. 4, p. 203-206, 2003.

RASHMI, S.; RAJKUMAR, H. G. Preliminary Phytochemical Analysis and *in Vitro* Evaluation of Antifungal Activity of Five Invasive Plant Species against *Macrophomina Phaseolina* (Tassi) Goid. **International Journal of Plant Research**, v. 1, n. 1, p. 11-15, 2011.

SHAILAJAN, S.; WADKE, P.; JOSHI, H.; TIWARI, B. Evaluation of quality and efficacy of an ethnomedicinal plant *Ageratum conyzoides* L. in the management of pediculosis. **Journal of Young Pharmacists**, v. 5, p. 139-143, 2014.

SHARAPIN, N. **Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterápicos**. 1. ed. Santa fé de Bogotá: CAB, 2000.

SHIRWAIKAR, A.; BHILEGAONKAR, P. M.; MALINI, S.; KUMAR, J. S. The gastroprotective activity of the ethanol extract of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 86, p. 117-121, 2003.

SOUZA, O. V. S.; OLIVEIRA, M. S.; RABELLO, S. V.; CUNHA, R. O.; COSTA, B. L. S.; LEITE, M. N. Estudo farmacognóstico de galhos de *Vanillosmopsis erythropappa* Schult. Bip. - Asteraceae. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 13, p. 50-53, 2003.

VENABLE, D. L.; LEVIN, D. A. Morphological dispersal structures in relation to growth habit in the Compositae. **Plant Systematic Evolution**. v, 143, p. 1-16. 1983

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M. C. e PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. **Química Nova**, n. 1, v. 28, p. 85-94, 2005.

VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M. **Tratado de tecnologia farmacêutica**. 3ª. ed. Zaragoza: Editorial Acribia; 1982.

VYAS, A. V.; MULCHADANI, N. B. Polyoxigenated flavones from *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 25, p. 2625-2627, 1986.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis**. 2. ed. New York: Springer, 1996.

XUAN, T. D.; SHINKICHI, T.; HONG, N. H.; KHANH, T. D.; MIN, C. I. Assessment of phytotoxic action of *Ageratum conyzoides* L. (billy goat weed) on weeds. **Crop Protection**, v. 23, p. 915–922, 2004.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- ✓ Com o levantamento bibliográfico foi possível observar que *Ageratum conyzoides* L. é amplamente utilizada na medicina popular em diversas regiões do mundo já que é uma planta bem distribuída nos mais diversos territórios. Existem inúmeros estudos sobre suas atividades, onde a principal atividade biológica é a inseticida seguida da antimicrobiana.
- ✓ A descrição anatômica realizada de toda a planta contribui para identificação correta da espécie, auxiliando na diferenciação com as demais espécies. Estômatos anisocíticos e anomocíticos dispostos em células epidérmicas de contorno sinuoso, tricomas tectores em ambas as faces e glandulares na face adaxial e o contorno da nervura principal da folha, biconvexo, foram as principais características para distinguir *Ageratum conyzoides* de *A. fastigiatum* que dentro do gênero *Ageratum* são as espécies mais próximas.
- ✓ O óleo essencial tido como principal metabólito secundário, apresentou um rendimento moderado comparado com estudos anteriores. E os constituintes majoritários, os já citados na literatura, Precoceno I e II e β -cariofileno. Demonstrou ainda, atividade antifúngica frente às diferentes espécies de *Candida*, com concentrações inibitórias mínimas que vão de 2.22 mg/mL a 4.4 mg/ml.
- ✓ A prospecção fitoquímica de *A. conyzoides* revelou a presença de classes de metabólitos importantes como flavonoides, cumarinas, saponinas, triterpenos e esteróis, mono e sesquiterpenos além de alcaloides o que pode-se associar a variedade de ação biológica da planta à essa diversidade de metabólitos.
- ✓ Quanto ao perfil físico-químico, os parâmetros encontrados servem de base para se estabelecer um controle da qualidade e certificar a homogeneidade e eficiência dos processos de secagem e pulverização da droga. O pó foi classificado como moderadamente grosso o que traz vantagens com relação à solubilidade da droga. O teor de umidade, cinzas totais e insolúveis encontram-se dentro dos padrões estabelecidos pelos compêndios oficiais.
- ✓ Dessa forma, com a caracterização botânica, fitoquímica e físico-química e atividade antifúngica para *Candida* confirmada, *A. conyzoides* pode ser considerado um material vegetal com potencial para a elaboração de novos antifúngicos tópicos contra candidíase, que é uma das principais infecções por fungos e que apresentam índices de resistência preocupantes para a classe médica e científica.

REFERÊNCIAS

ADAMS, C. D. *Compositae In Flora of West Tropical Africa*, 2^o ed., F. N. Hepper (ed.), Crown Agents, London. 1963.

ADEBAYO, A. H.; ZENG, G. Z.; ZHANG, Y. M.; JI, C. J.; AKINDAHUNSI, A. A.; TAN, N. H. Toxicological evaluation of precocene II isolated from *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) in Sprague Dawley rats. **African Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 20, p. 2938-2944, 2010.

ADEDEJI, O.; JEWOOLA O. A. Importance of Leaf Epidermal Characters in the Asteraceae Family. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca**, v. 36, n. 2, p. 7-16, 2008.
ADESOGAN, E. K.; OKUNADE, A. L. A new flavone from *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 18, p. 1863-1864, 1979.

ADETUTU, A.; MORGAN, W. A.; CORCORAN, O.; CHIMEZIE, F. Antibacterial activity and *in vitro* cytotoxicity of extracts and fractions of *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth. stem bark and *Ageratum conyzoides* Linn. Leaves. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 34, p. 478-483, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 5^a. ed. São Paulo: Atheneu; v. 2, 2010.

AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIA, I. J. L. D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Rev Bras Farmacognosy**, v. 18, p. 472-508, 2008.

AGUNBIADE, O. S.; OJEZELE, O. M.; OJEZELE, J. O.; AJAYI, A. Y. Hypoglycaemic activity of commelina africana and *Ageratum conyzoides* in relation to their mineral composition. **African Health Sciences**, v. 12, n. 2, 2012.

AKINYEMI, K. O.; OLADAPO, O.; OKWARA, C. E.; IBE, C. C.; FASURE, K. A. Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1-7, 2005.

ALMEIDA, L. F. D.; CAVALCANTI, Y. W.; VIANA, W. P.; LIMA, E. O. Screening da Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais sobre *Candida Albicans*. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 4, p. 51-56, 2011.

AMOROZO, M. C. M. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antônio do Leverger, MT, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 16, n. 2, p. 189-203, 2002.

ARCANJO, D. D. R. A.; ALBUQUERQUE, A. C. M. A.; MELO-NETO, B. B.; SANTANA, L. C. L. R. B.; MEDEIROS, M. G. F. B.; CITÓ, A. M. G. L. C. Bioactivity evaluation against *Artemia salina* Leach of medicinal plants used in Brazilian Northeastern folk medicine. **Braz. J. Biol.**, v. 72, n. 3, p. 505-509, 2012.

ARULPRAKASH, K.; MURUGAN, R.; PONRASU, T.; IYAPPAN, K.; GAYATHRI, V. S.; SUGUNA, L. Efficacy of *Ageratum conyzoides* on tissue repair and collagen formation in rats. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 37, p. 418–424, 2012.

ARYA, N.; SAHAI, N. Mosquito larvicidal and chemosterilant activity of *Ageratum conyzoides* against *Culex quinquefasciatus*. **International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science**, v.3, n. 4, p. 671-676, 2014.

BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KAURS, S.; KOHLI, R. K. Phytotoxicity of *Ageratum conyzoides* residues towards growth and nodulation of *Cicer arietinum*. **Agriculture, Ecosystems and Environment**, v. 113, p. 399-401, 2006.

BOSABALIDIS, A.; GABRIELI, C.; NIOPAS, I. Flavone aglycones in glandular hairs of *Origanum intercedens*. **Phytochemistry**, v. 49, p. 1549-1553, 1998.

BOSI, C. F.; ROSA, D. W.; GROUGNET, R.; LEMONAKIS, N.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, A. BIAVATTI, L. M. W. Pyrrolizidine alkaloids in medicinal tea of *Ageratum conyzoides*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n.3, p. 425-432, 2013.

BOUDA, H.; TAPONDJOU, L.A.; FONTEM, D.A.; GUMEDZOE, M.Y.D. Effect of essential oils from leaves of *Ageratum conyzoides*, *Lantana camara* and *Chromolaena odorata* on the mortality of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera, Curculionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 37, p. 103-109, 2001.

BRASIL, Resolução RDC 14 – Dispõe sobre o registro de fitoterápicos no Brasil. ANVISA, **Diário Oficial da União, Brasília - DF**, março, 2010.

BRASIL, Resolução RDC 26 – Dispõe sobre o registro de fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos no Brasil. ANVISA, **Diário Oficial da União, Brasília – DF**, maio, 2014.

BREITWIESER, I. Comparative leaf anatomy of New Zealand and Tasmanian Onuleae (Compositae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 111, p. 183-209, 1993.

BRITO, M. R.; SENNA-VALLE, L. Plantas medicinais utilizadas na comunidade caiçara da Praia do Sono, Paraty, Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 25, n. 2, p. 363-372. 2011.

BUDEL, J. M.; DUARTE, M. R. Caracteres Morfoanatômicos de Partes Vegetativas Aéreas de *Baccharis coridifolia* DC. (Asteraceae-Astereae). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 723-31, 2007.

BUKATSCH, F. Bemerkungen zur Doppelfärbun Astrablau-Safranin. **Mikrokosmos**, n. 61. p. 255, 1972.

BUNDESVEREINIGUNG, D. A.(Hrsg.) **Deutscher Arzneimittel - Codex**. Frankfurt: Govi, Stuttgart, Deutscher Apotheker, 1986.

CANCELLI, R. R.; EVALDT, A. C. P.; BAUERMAN, S. G. Contribuição à morfologia polínica da família Asteraceae martinov. no Rio Grande do Sul - Parte I. **Pesquisas botânica**, n. 58, p. 347-374, 2007.

CASTELO, A. V. M.; DEL MENEZZI, C. H. S.; RESCK, I. S. Rendimento e análises espectroscópicas (RMN ¹H; ¹³C; IV) da composição química dos óleos essenciais de quatro plantas do cerrado. **Revista Cerne**, v. 16, n. 4, p. 573-584, 2010.

CASTRO, H. G.; OLIVEIRA, L. O.; BARBOSA, L. C. A.; FERREIRA, F. A.; SILVA, D. J. H.; MOSQUIM, P. R.; NASCIMENTO, E. A. Teor e composição do óleo essencial de cinco acessos de mentrasto. **Quim. Nova**, v. 27, n. 1, p. 55-57, 2004.

CASTRO, R. D.; LIMA, E. O. Atividade antifúngica in vitro do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* L. sobre *Candida spp*. **Rev Odontol UNESP**, v. 39, n. 3, p. 179-184, 2010.

CAVALCANTI, Y. W.; ALMEIDA, L. F. D.; PADILHA, W. W. N. Atividade Antifúngica de Três Óleos Essenciais Sobre Cepas de *Candida*. **Rev Odontol Bras Central**, v. 20, n. 52, p. 68-73, 2011.

CEOLIN, T.; HECK, R. M.; BARBIERI, R. L.; SOUZA, A. D. Z.; RODRIGUES, W. F.; VANINI, M. Plantas medicinais utilizadas como calmantes por los agricultores ecológicos de la región sur do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev enfermagem UFPE on line**, v. 3, n. 4, p.1034-1041, 2009.

CHAH, K. F.; EZE, C. A.; EMUELOSI, C. E.; ESIMONE, C. O. Antibacterial and wound healing properties of methanolic extracts of some Nigerian medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v. 8, p.104. 2006.

CHALCHAT, J. C. GARRY, R. P., MENUT, C., LAMATY, G., MALHURET, R., CHOPINEAU, J. Correlation between chemical composition and antimicrobial activity. VI. ativity of some African Essential Oils. **Journal of Essential Oil Research**, v. 9, n. 1, p. 67-75, 1997.

CHINWE, U. V.; EKWUNIFE, O. I.; EPUEKE, E. A.; UBAKA C. M. Antimalarial activity of *Ageratum conyzoides* in combination with chloroquine and artesunate. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 943-947, 2010.

CORRÊA, P. C. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v. 6, p. 123-148, 1984.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 3ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

COUTO, R. O.; VALGAS, A. B.; BARA, M. T. F.; PAULA, J. R. Caracterização físico-química do pó das folhas de *Eugenia dysenterica* DC. (Myrtaceae). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 3, p. 59 - 69, 2009.

CUNHA, S. A.; BORTOLOTTI, I. M. Etnobotânica de Plantas Medicinais no Assentamento Monjolinho, município de Anastácio, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 25, n. 3, p. 685-698, 2011.

DAVID, R. E.; CARDE, J. P. Coloration différentielle des inclusions lipidique et terpéniques des pseudophylles du pin maritime au moyen du réactif Nadi. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences**, Paris, n. 258, p. 1338-1340. 1964.

DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; BARBOSA, M. V. D.; LOPES, B. C.; SOUSA, O. V.; SANTIAGO-FERNANDES, L. D. R.; ESTEVES, R. L.; KAPLAN, M. A. C. Caracterização morfoanatômica de *Ageratum fastigiatum* (Asteraceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, p. 769-776, 2008.

DI STASI, A. L. C.; OLIVEIRA, G. P.; CARVALHAESA, M. A.; QUEIROZ-JUNIOR, M.; TIENA, O. S.; KAKINAMIA, S. H.; REISB, M. S. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. **Fitoterapia**, v. 73, 2002.

DIALLO, A.; EKLU-GADEGBEKU, K.; AMEGBOR, K.; AGBONON, A.; AKLIKOKOU, K.; CREPPY, E.; GBEASSOR, M. *In vivo* and *in vitro* toxicological evaluation of the hydroalcoholic leaf extract of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 1214–1218, 2014.

DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Multi Ciência**, v. 7, p. 1-16, 2006.

EMPINOTTI, C. B.; DUARTE, M. R. Caracteres Anatômicos de arnica-do-campo: *Chaptalia nutans*. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 333-338, 2006.

ESPER, R. H.; GONÇALEZ, E.; MARQUES, M. O. M.; FELICIO, R. C.; FELICIO, J. D. Potential of essential oils for protection of grains contaminated by aflatoxin produced by *Aspergillus flavus*. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, n. 269, p. 1-5, 2014.

FAHN, A. **Secretory tissues in plants**. Academic Press Inc., London. 1979.

FAHN, A. Secretory tissues in vascular plants. **New Phytol**, v. 108, p. 229-257, 1988.

FARIAS, M.R. Avaliação da Qualidade de Matérias-Primas Vegetais. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2004. p.263-88.

FERREIRA, E. A.; PROCÓPIO, S.O.; SILVA, E. A. M.; SILVA, A. A.; RUFINO, R. J. N. Estudos anatômicos de folhas de espécies de plantas daninhas. II - *Bidens pilosa*, *Emilia sonchifolia*, *Ageratum conyzoides* E *Sonchus asper*. **Planta Daninha**, v. 20, n. 3, p. 327-335, 2002.

FIORI, A. C. G.; SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; VIDA, J. B.; SCAPIM, C. A.; CRUZ, M. E. S.; PASCHOLATI, S. F. Antifungal Activity of Leaf Extracts and Essential Oils of some Medicinal Plants against *Didymella bryoniae*. **J. Phytopathology**, v. 148, p. 483-487, 2000.

FREIRES, I. A.; MURATA, R. M.; FURLETTI, V. F.; SARTORATTO, A.; ALENCAR, S. M.; FIGUEIRA, G. M.; RODRIGUES, J. A. O.; DUARTE, M. C. T.; ROSALEN, P. L. *Coriandrum sativum* L. (Coriander) Essential Oil: Antifungal Activity and Mode of Action on *Candida* spp., and Molecular Targets Affected in Human Whole-Genome Expression. **PLoS One**, v. 9, p. 1-13, 2014.

- GANG, D. R.; WANG, J.; DUDAREVA, N.; HEE-NAM, K.; SIMON, J. E.; LEWINSOHN, E.; PICHERSKY, E. An investigation of the storage and biosynthesis of phenylpropenes in sweet basil. **Plant Physiology**, v. 125, p. 539-555, 2001.
- GARCIA, L. M.; FEITOSA, N.; D'OLIVEIRA, P. S.; ZONETTI, P. C. Levantamento de espécies de plantas daninhas na cultura do pinhão manso em Maringá, PR. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 10, n. 2, p. 75-87, 2011.
- GARCIA, R. A.; JULIATTI, F. C.; BARBOSA, K. A. G.; CASSEMIRO, T. A. Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum* antifungal activity of vegetable oils and extracts against *Sclerotinia sclerotiorum*. **Biosci. J.**, v. 28, n. 1, p. 48-57, 2012.
- GONZALÉZ, A. G.; AGUIAR, Z. E.; GRILLO, T. A.; LUIS, J. G.; RIVERA, A.; CALLE, J. Methoxyflavones from *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 1, n. 4, p. 691-711, 1991.
- HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. **J Antimicrob Chemother**, v. 53, n. 5, p. 1081-1085, 2004.
- HARBONE, J. B. **Phytochemical methods**. 2. ed. London: Chapman & Hall, 1984.
- HAREL, D.; KHALID, S. A.; KAISER, M.; BRUN, R.; WÜNSCH, B.; SCHMIDT, T. J. Enecalol angelate, an unstable chromene from *Ageratum conyzoides* L.: Total synthesis and investigation of its antiprotozoal activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 620–625, 2011.
- HEREDIA, A.; CASADO, C. G.; LAGUNA, L.; REINA, J. J.; SERRANO, J. M.; DOMINGUEZ, E. La cutícula vegetal: estructura y funciones. **Ecologic**, v. 12, p. 293-305, 1998.
- HOEFFEL, J. L. M.; GONÇALVES, N. M.; FADINI, A. A. B.; SEIXAS, S. R. C. Conhecimento tradicional e uso de plantas medicinais nas apas's Cantareira/sp e Fernão Dias/MG. **Revista VITAS – Visões Transdisciplinares sobre Ambiente e Sociedade**, n. 1, 2011.
- HUI, W. H.; LEE, W. K. Triterpenoid and steroid constituents of some *Lactuca* and *Ageratum* species of Hong Kong. **Phytochemistry**, v. 10, p. 899, 1971.
- IQBAL, M. C. M.; JAYASINGHE, U. L. B.; HERATH, H. M. T. B.; WIJESEKARA, K. B.; FUJIMOTO, Y. A Fungistatic Chromene from *Ageratum conyzoides*. **Phytoparasitica**, v. 32, n. 2, p. 119-126, 2004.

JACCOUD, S. R. J. Contribuição para o estudo farmacognóstico do *Ageratum conyzoides* L. **Revista Brasileira de Farmácia** v. 42, p. 177-197, 1961.

JAYA; SINGH, P.; PRAKASH, B.; DUBEY, N. K. Insecticidal activity of *Ageratum conyzoides* L., *Coleus aromaticus* Benth. and *Hyptis suaveolens* (L.) Poit essential oils as fumigant against storage grain insect *Tribolium castaneum* Herbst. **J Food Sci Technol**, v. 51, n. 9, p. 2210–2215, 2014.

JHANSI, P.; RAMANUJAM, C. G. K. Pollen analysis of extracted and squeezed honey of Hyderabad, India. **Geophytology**, v. 17, p. 237–240, 1987.

JOHANSEN, D. A. **Plant microtechnique**. New York: Mcgraw-Hill Book Co. 1940.

KANYANGA, C. R.; MUNDUKU, K. C.; EHATA, T. M.; LUMPU, N. S.; MAYA, M. B.; MANIENGA, K.; BUMOYI, M.; KABANGU, K. O. Antibacterial and antifungal screening of extracts from six medicinal plants collected in Kinshasa-Democratic Republic of Congo against clinical isolate pathogens. **Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy**, v. 6, n. 3, p. 24-32, 2014.

KANYANGA, C. R.; MUNDUKU, K. C.; EHATA, T. M.; LUMPU, N. S.; MAYA, M. B.; MANIENGA, K.; BUMOYI, M.; KABANGU, K. O. Antibacterial and antifungal screening of extracts from six medicinal plants collected in Kinshasa-Democratic Republic of Congo against clinical isolate pathogens. **Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy**, v. 6, n. 3, p. 24-32, 2014.

KASTURI, T. R.; MANITHOMAS, T. Essential Oil of *Ageratum conyzoides* - Isolation and structure of two new constituents. **Tetrahedron Letters**, n. 27, p. 2573-2575, 1967.

KAUL, M. L. H.; NEELANGINI, S. Male sterility in diploid *Ageratum conyzoides* L. **Cytologia**, v. 54, p. 445–448, 1989.

KERSTIENS, G. Cuticular water permeability and its physiological significance. **Journal of Experimental Botany**, v. 47, p. 1813-1832, 1996.

KONG, C.; FEI, F.; WENJU, L.; PENG, W.; YONG, J. Allelopathic potential of *Ageratum conyzoides* at various growth stages in different habitats. **Allelopathy Jr**, v. 13, n. 2, p. 33-40, 2004.

KONG, C.; HU, F.; XU, X. O. Allelopathic potential and chemical constituents of volatiles from *Ageratum conyzoides* under stress. **Journal of Chemical Ecology**, v. 28, n. 6, 2002.

LEKE, W. N.; BROWN, J. K.; LIGTHART, M. E.; SATTAR, N.; NJUALEM, D. K.; KVARNHEDEN, A. *Ageratum conyzoides*: A host to a unique begomovirus disease complex in Cameroon. **Virus Research**, v. 163, p. 229-237, 2012.

LIMA, I. O.; OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; FARIAS, N. M. P.; SOUZA, E. L. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 2, p. 197-201, 2006.

LIMA, R. K.; CARDOSO, M. G.; MORAES, J. C.; ANDRADE, M. A.; MELO, B. A.; RODRIGUES, V. G. Caracterização química e atividade inseticida do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. sobre a lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (SMITH, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae). **Biosci. J.**, v. 26, n. 1, p. 1-5, 2010.

LIPORACCI, H. S. N.; SIMÃO, D. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 529-540, 2013.

LIU, X. C.; LIU, Z. L. Evaluation of larvicidal activity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. aerial parts and its major constituents against *Aedes albopictus*. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 2, n. 4, p. 345-350, 2014.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Plantarum, p. 544, 2008.

MARQUES, M. O. M.; FELÍCIO, J. D. *Ageratum conyzoides* essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137 p. 55–60, 2010.

MARQUES-NETO, J. F.; LAPA, A.; KUBOTA, M. Efeitos do *Ageratum conyzoides* Lineé no tratamento da artrose. **Rev. Bras. Reumat.**, v. 28, n. 4, p. 34–37, 1988.

MARTINS, A. P.; SALGUEIRO, R. L.; GONÇALVES, M. J.; VILA, R.; CANIGUERAL, S.; TOMI, F.; CASANOVA, J. Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of *Ageratum conyzoides* from S. Tomé and Príncipe. **Journal of Essential Oil Research**, v. 239, n. 17, p. 239-242, 2005.

MATTOS, F. J. A. Plantas medicinais: Boldo, colônia e mentrasto. **O povo, Univ. Aberta, Fortaleza**, v. 27, p. 2–3, 1988.

MELO, N. I. MAGALHAES, L. G.; CARVALHO, C. E.; WAKABAYASHI, K. A. L.; AGUIAR, G. P.; RAMOS, R. C.; MANTOVANI, A. L. L.; TURATTI, I. C. C.; RODRIGUES, V.; GROppo, M.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C. S.; CROTTI, A. E. M. Schistosomicidal Activity of the Essential Oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against Adult *Schistosoma mansoni* Worms. **Molecules**, v. 16, p. 762-773, 2011.

MELO-DE-PINNA, G. F. A. Anatomia foliar de *Richterago* Kuntze (Mutisieae, Asteraceae). **Acta bot. bras.**, v. 18, n. 3, p. 591-600, 2004.

MENDONÇA, C. J.; TRIGO, J. R.; BARATA, L. E. S.; SERRA, G. E. Alcalóides Hepatotóxicos (Pirrolizidínicos) em *Ageratum conyzoides* (Resumo 16.45). **X Reuniã Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental**. Serra Negra—SP, Brasil 1995.

MENDONÇA, F. A.; SILVA, K. F.; SANTOS, K. K.; RIBEIRO JÚNIOR, K. A.; SANT'ANA, A. E. Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. **Fitoterapia**, v.76 n. 7-8, p. 629-36. 2005.

MENEZES, N. L.; SILVA, D. C.; PINNA, F. A. M. Folha In: APPEZATTO-DA-GLÓRIA, B.; CARMELLO-GUERREIRO, S. M. (orgs). **Anatomia vegetal**. Viçosa: Editora UFV, p. 303-325, 2003.

MENEZES, T. O. A.; ALVES, A. C. B. A.; VIEIRA, J. M. S.; MENEZES, S. A. F.; ALVES, B. P.; MENDONÇA, L. C. V. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 184-191, 2009.

METCALFE C. R., CHALK, L. **Anatomy of the Dicotyledons**. London: Oxford Univ Press. v. 1. 1950.

MIGLIATO, K. F. et al. Controle da qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 94-101, 2007.

MILLANI, A. A.; ROSSATTO, D. R.; RUBIN FILHO, C. J.; KOLB, R. M. Análise de crescimento e anatomia foliar da planta medicinal *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) cultivada em diferentes substratos. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 12, n. 2, p. 127-134, 2010.

MING, L. C. *Ageratum conyzoides*: A Tropical Source of Medicinal and Agricultural Products. Reprinted from: **Perspectives on new crops and new uses**, J. Janick (ed.), ASHS Press, Alexandria, VA., 1999.

MIRANDA, G. S.; SANTANA, G. S.; MACHADO B. B.; COELHO, F. P.; CARVALHO, C. A. Atividade antibacteriana *in vitro* de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.15, n.1, p.104-111, 2013.

MOLARES, S.; GONZÁLEZ, S.; LADIO, A.; AGUEDA CASTRO, M. Etnobotánica, anatomía y caracterización físico-química del aceite esencial de *Baccharis obovata* Hook. et Arn. (Asteraceae: Astereae). **Acta Botanica Brasílica**, v. 23, p. 578-589, 2009.

MOMESSO, L. S.; MOURA, R. M. X.; CONSTANTINO, D. H. J. Atividade antitumoral do *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 3, p. 660-663, 2009.

MONTELES, R.; PINHEIRO, B. U. C. Plantas medicinais em um quilombo maranhense: uma perspectiva Etnobotânica. Bio Terra - **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Universidade Estadual da Paraíba, UEP, v. 7, n. 2, p. 38-48, 2007.

MORAIS, W. C. C.; LIMA, M. A. P.; ZANUNCIO, J. C.; OLIVEIRA, M. A.; BRAGANÇA, M. A. L.; SERRÃO, J. E.; LUCIA, T. M. C. D. Extracts of *Ageratum conyzoides*, *Coriandrum sativum* and *Mentha piperita* inhibit the growth of the symbiotic fungus of leaf-cutting ants. **Industrial Crops and Products**, v. 61, 2014.

MOREIRA, M. D.; PIKANÇO, M. C.; BARBOSA, L. C. A.; GUEDES, R. N. C.; BARROS, E. C.; CAMPOS, M. R. Compounds from *Ageratum conyzoides*: isolation, structural elucidation and insecticidal activity. **Pest Manag Sci**, v. 63, p. 615–621, 2007.

MOTT, K. A.; GIBSON, A. C.; O'LEARY, J. W. The adaptative significance of amphistomatic leaves. **Plant Cell and Environment**, v. 5, p. 455-460, 1982.

MOURA, A. C. A.; SILVA, E. L. F.; FRAGA, M. C. A.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; MAIA, M. B. S. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **Phytomedicine**, v. 12, p. 138–142, 2005.

NAEINI, A.; NADERI, N. J.; SHOKRI, H. Analysis and *in vitro* anti-*Candida* antifungal activity of *Cuminum cyminum* and *Salvadora persica* herbs extracts against pathogenic *Candida* strains. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 24, p. 13-18, 2014.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. L. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, P. O.; BARBOSA-JÚNIOR, A. M. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NDIP, R. N.; TARKANG, A. E. M.; MBULLAH, S. M.; LUMA, H. N.; MALONGUE, A.; NDIP, L.; NYONGBELA, M. K.; WIRMUM, C.; EFANGE, S. M. N. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, p. 452–457, 2007.

NÉBIÉ, R. H. C.; YAMÉOGO, R. T.; BÉLANGER, A.; SIB, F. S. Composition chimique des huiles essentielles d'*Ageratum conyzoides* du Burkina Faso. **C. R. Chimie**, v. 7, p. 1019–1022, 2004.

NOGUEIRA, J. H. C.; GONÇALEZ, E.; GALLETI, R. S.; FACANALI, R.; MARQUES, M. O.M.; FELÍCIO, J. D. *Ageratum conyzoides* essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137 p. 55–60, 2010.

NOUR, A. M. M.; KHALID, S. A.; KAISER, M.; BRUN, R.; ABDALLA, W. E.; SCHMIDT, T. J. The antiprotozoal activity of methylated flavonoids from *Ageratum conyzoides* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, p. 127–130, 2010.

NWEZE, N. E.; OBIWULU, I. S. Anticoccidial effects of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, p. 6-9, 2009.

ODELEYE, O. P.; OLUYEGE, J. O.; AREGBESOLA, O. A.; ODELEYE, P.O. Evaluation of preliminary phytochemical and antibacterial activity of *Ageratum conyzoides* (L) on some clinical bacterial isolates. **The International Journal Of Engineering And Science**, v. 3, n. 6, p. 1-5, 2014.

OKUNADE, A. L. *Ageratum conyzoides* L. Asteraceae. **Fitoterapia** v. 73, p. 1-16, 2002.

OLADEJO, O. W.; IMOSEMI, I.O.; OSUAGWU, F. C.; OLUWADARA, O. O.; AIKU, A.; ADEWOYIN, O.; EKPO, O. E.; OYEDELE, O. O.; AKANG, E. E. U. Enhancement of cutaneous wound healing by methanolic extracts of *Ageratum conyzoides* in the wistar rat. **African Journal of Biomedical Research**, v. 6, n. 1, p. 27-31, 2003.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Fundamentos de farmacobotânica e de Morfologia Vegetal**. Editora ATHENEU, São Paulo, 3ª ed. 2009.

OLIVEIRA, F.; SAITO, M. L.; GARCIA, L. O. Caracterização farmacognóstica da droga e do extrato fluido de mentrasto *Ageratum conyzoides* L. **Lecta**, v.11, p.63-100, 1993.

OLIVEIRA, G. L.; OLIVEIRA, A. F. M.; ANDRADE, L. H. C. Plantas medicinais utilizadas na comunidade urbana de Muribeca, Nordeste do Brasil. **Acta bot. bras.** V. 24, n. 2, p. 571-577. 2010.

ONUOHA, O. G.; AYO, J. A.; OSUAGWU, V.; IRUOLAJE, F. O. Investigation of the anti-bacterial activity of *Ageratum conyzoides* extract on microorganisms isolated from septic wound. **Topclass Journal of Herbal Medicine**, v. 2, n. 8, p. 182-188, 2013.

OWUOR, B. O.; OCHANDA, J. O.; KOKWARO, J. O.; CHERUIYOT, A. C.; YEDA, R. A.; OKUDO, C. A.; AKALA, H. M. In vitro antiplasmodial activity of selected Luo and Kuria medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 779–781, 2012.

PARI, K.; RAO, P. J.; SUBRAHMANYAM, B.; RASTHOGI, J. N.; DEVAKUMAR, C. Benzofuran and other constituents of the essential oil of *Ageratum conyzoides*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 4, p. 274-277, 1997.

PARKHURST, D. F. The adaptative significance of stomatal occurrence on one or both surfaces of leaves. **Journal of Ecology**, v. 66, p. 367-383, 1978.

PATIL, R. P.; NIMBALKAR, M. S.; JADHAV, U. U.; DAWKARC, V. V.; GOVINDWARC, S. P. Antiaflatoxic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L. **J Sci Food Agric**, v. 90, p. 608–614, 2010.

PATTNAIK, S.; SUBRAMANYAM, V. R.; KOLE, C. Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro. **Microbios**, v.86, n.349, p.237-246, 1996.

PICCOLI, P. N.; BOTTINI, R. Accumulation of the labdane diterpene Marrubiin in glandular trichome cells along the ontogeny of *Marrubium vulgare* plants. **Plant Growth Regulation**, v. 56, p. 71- 76, 2008.

PONÈ, J. W.; TANKOUA, O. F.; YONDO, J.; KOMTANGI, M. C.; MBIDA, M.; BILONG, C. F. The In Vitro Effects of Aqueous and Ethanolic Extracts of the Leaves of *Ageratum conyzoides* (Asteraceae) on Three Life Cycle Stages of the Parasitic Nematode *Heligmosomoides bakeri* (Nematoda: Heligmosomatidae). **Veterinary Medicine International**, 2011.

RANA, V. S.; BLAZQUEZ, M. A. Chemical composition of the volatile oil of *Ageratum conyzoides* aerial parts. **The international Journal of Aromatherapy**, v. 13, n. 4, p. 203-206, 2003.

RASHMI, S.; RAJKUMAR, H. G. Preliminary Phytochemical Analysis and *in Vitro* Evaluation of Antifungal Activity of Five Invasive Plant Species against *Macrophomina Phaseolina* (Tassi) Goid. **International Journal of Plant Research**, v. 1, n. 1, p. 11-15, 2011.

RAVISHANKAR, T.; VEDAVALI, L.; NAMBI, A. A.; SELVAM, V. Role of tribal people in the conservation and utilisations of plant genetic resources. **Madras: MSSRF**, 1994.

RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais do cerrado na região do Alto Rio Grande-MG. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 25, n. 1, p. 102-123, 2001.

SAHARKHIZ, M. J.; MOTAMEDI, M.; ZOMORODIAN, K.; PAKSHIR, K. MIRI, R.; HEMYARI, K. Chemical Composition, Antifungal and Antibiofilm Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L.. **International Scholarly Research Network**, p. 1-6, 2012.

SANTOS M. R. A.; LIMA M. R.; FERREIRA M. G. R. Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, em Rondônia. **Horticultura Brasileira**, v. 26, p. 244-250, 2008.

SASS, J. E. **Botanical microtechnique**. 2nd ed. Ames: Iowa: State College Press. 1951.

SHAILAJAN, S.; WADKE, P.; JOSHI, H.; TIWARI, B. Evaluation of quality and efficacy of an ethnomedicinal plant *Ageratum conyzoides* L. in the management of pediculosis. **Journal of Young Pharmacists**, v. 5, p. 139-143, 2013.

SHARAPIN, N. **Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterápicos**. 1. ed. Santa fé de Bogotá: CAB, 2000.

SHARMA, K.; SHARMA, O. P. Analysis of Precocenes in the Essential Oil of *Ageratum* spp. by Reverse-phase Highperformance Liquid Chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 12, p. 263–265, 2001.

SHIRWAIKAR, A.; BHILEGAONKAR, P. M.; MALINI, S.; KUMAR, J. S. The gastroprotective activity of the ethanol extract of *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 86, p. 117–121, 2003.

SIEBERTZ, R.; PROKSCH, P.; WITTE, L. Accumulation and biosynthesis of the chormenes precocene I and II in *ageratum houstonianum*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 2135-3138, 1990.

SILVA, M. J. M.; CAPAZ, F. R.; VALE, M. R. Effects of the Water Soluble Fraction from Leaves of *Ageratum conyzoides* on Smooth Muscle. **Res. Phytother.**, v. 14, p. 130–132, 2000.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC, p. 387-416, 1999.

SINGH H. P.; BATISH D. R. AND HOHLI R. K. Allelopathic effect of two volatile monoterpenes against bill goat weed (*Ageratum conyzoides* L.). **Crop Prot.**, v. 21, p. 347-350, 2002.

SMILJANIC, K. B. A. Anatomia foliar de espécies de Asteraceae de um afloramento rochoso no parque estadual da Serra do Brigadeiro (MG). **Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Viçosa**, Viçosa, Minas Gerais, 2005.

SOARES, S. F.; BORGES, L. M. F.; BRAGA, R. S.; FERREIRA, L. L.; LOULY, C. C. B.; TRESVENZOL, L. M. F.; PAULA, J. R.; FERRI, P. H. Repellent activity of plant-derived compounds against *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) nymphs. **Veterinary Parasitology**, v. 167, p. 67–73, 2010.

SOBRINHO, F. A. P.; GUEDES-BRUNI, R. R.; CHRISTO, A. G. Uso de plantas medicinais no entorno da Reserva Biológica de Tinguá, Nova Iguaçu, RJ. **Rev. Acad. Ciênc. Agrár. Ambient. Curitiba**, v. 9, n. 2, p. 195-206, 2011.

SOUZA, O. V. S.; OLIVEIRA, M. S.; RABELLO, S. V.; CUNHA, R. O.; COSTA, B. L. S.; LEITE, M. N. Estudo farmacognóstico de galhos de *Vanillosmopsis erythropappa* Schult. Bip. - Asteraceae. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 13, p. 50-53, 2003.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Plant Physiology**. 2.ed. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., Publishers, Sunderland, 792 p., 1998.

TEIXEIRA, T. L.; TEIXEIRA, S. C.; SILVA, C. V.; SOUZA, M. A. Potential therapeutic use of herbal extracts in trypanosomiasis. **Pathogens and Global Health**, v. 108, n. 1 p. 30-36, 2014.

TRINDADE, L. M. P. Morfoanatomia, tricomas glandulares e fitoquímica de *Lomatozona artemisiifolia* Baker (Asteraceae - Eupatorieae) – uma planta endêmica do cerrado de Goiás. **Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás**, Goiana, 2013.

VENABLE, D. L.; LEVIN, D. A. Morphological dispersal structures in relation to growth habit in the Compositae. *Plant Systematic Evolution*, v. 143, p. 1-16, 1983

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M. C. e PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. *Química Nova*, n. 1, v. 28, p. 85-94, 2005.

VERMA, P. K.; SULTANA, M.; RAINA, R.; PRAWEZ, S.; PANDITA, S.; JAMWAL, N.; MIR, A. H. Hepatoprotective Effects of *Ageratum conyzoides* L. on Biochemical Indices Induced by Acetaminophen Toxicity in Wistar rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 3, n. 4, p. 23-27, 2013.

VIEIRA, S. S.; CARDOSO, M. G.; SOUSA, P. E.; GUIMARÃES, L. G. L.; ANDRADE, M. A.; ANDRADE, J. Composição química e atividade fungitóxica do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. (Mentrasto). *Magistra*, v. 24, n. 1, p. 55-62, 2012.

VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M. *Tratado de tecnologia farmacêutica*. 3^a. ed. Zaragoza: Editorial Acribia; 1982.

VOIRIN, B.; BAYET, C.; COULSO, M. Demonstration that flavone aglycones accumulate in the peltate glands of *Mentha piperita* leaves. *Phytochemistry*, v. 34, p. 85-87, 1993.

VYAS, A. V.; MULCHADANI, N. B. Polyoxigenated flavones from *Ageratum conyzoides*. *Phytochemistry*, v. 25, p. 2625-2627, 1986.

WAGNER, H.; BLADT, S. *Plant drug analysis*. 2. ed. New York: Springer, 1996.

WIDENFELD, H.; RODER, E. Pyrrolizidine alkaloids from *Ageratum conyzoides*. *Planta Med.*, v. 57, n. 6, 578-579. 1991.

XUAN, T. D.; SHINKICHI, T.; HONG, N. H.; KHANH, T. D.; MIN, C. I. Assessment of phytotoxic action of *Ageratum conyzoides* L. (billy goat weed) on weeds. *Crop Protection*, v. 23, p. 915-922, 2004.

YADAVA, R. N.; KUMAR, S. A novel Isoflavone from the stems of *Ageratum conyzoides*. *Fitoterapia*, v. 70, p. 47-57, 1999.