

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE**

**ESTUDO DE PADRONIZAÇÃO DE EXTRATOS DE FOLHAS DA
CARAMBOLEIRA (*Averrhoa carambola* L.) NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS**

Érico Brito Val

**São Luís
2014**

ÉRICO BRITO VAL

**ESTUDO DE PADRONIZAÇÃO DE EXTRATOS DE FOLHAS DA
CARAMBOLEIRA (*Averrhoa carambola* L.) NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Fernandes Coutinho Moraes.

São Luís

2014

Val, Érico Brito.

Estudo de padronização de extratos de folhas da caramboleira (*Averrhoa carambola* L.) na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos / Érico Brito Val. _ São Luís, 2014.

56 f.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Denise Fernandes Coutinho Moraes.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Federal do Maranhão, 2014.

1. Caramboleira. 2. *Averrhoa carambola* L. 3. Farmacologia – Análise. I. Título.

CDU 582.751.1:615.07

ÉRICO BRITO VAL

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente.

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Denise Fernandes Coutinho Moraes (Orientadora)
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Flávia Maria Mendonça do Amaral
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Terezinha de Jesus Almeida Silva Rego
Doutora em Botânica
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Neuton da Silva Souza
Doutor em Biotecnologia de Parasitos
Universidade Estadual do Maranhão

A Deus nosso Senhor, por me permitir aqui estar e ser o eterno farol a iluminar o caminho que passo.

Aos meus pais Maria José e Francisco das Chagas por toda minha vida.

À minha esposa Helosine, companheira que o tempo uniu e não há de separar.

Ao meu amado filho Pedro, que tanto doou de seu tempo com o pai.

Aos meus irmãos Clarissa e Ulysses por acreditarem mais uma vez no caçula.

A toda a minha família, extensão de mim sem a qual estaria incompleto.

AGRADECIMENTOS

À Pfr^a Dr^a Denise Fernandes Coutinho Moraes, pela paciência e seriedade com que orientou-me no exercício do presente trabalho.

À Pfr^a Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral, pelas grandes contribuições desde o planejamento do estudo até sua conclusão.

À Ms. Mariana Oliveira Arruda pelo precioso auxílio nos testes de atividade antimicrobiana.

Ao acadêmico Tálison Taylon Diniz Ferreira pelas valiosas contribuições, sobretudo nos experimentos laboratoriais.

À farmacêutica Maria Cristiane Aranha Brito e à Ms. Luciana Patrícia Lima Alves, por seu tempo e dedicação no laboratório e fora dele.

À Ms. Clarice Noletto Dias, à Ms. Ludmilla Santos Silva de Mesquita e aos professores do Programa de Controle de Qualidade de Alimentos e Águas da UFMA, Esp. Paula Coelho Everton e Dr. Victor Elias Mouchrek Filho, pelo auxílio em atividades de laboratório.

Ao Ms. Rômulo Vieira Silva pela contribuição com os testes de atividade antimicrobiana.

A Helosine Martins Moreira Lima Val, minha esposa, que me acompanhou em várias atividades necessárias dentro e fora dos laboratórios.

À Dr^a Ana Zélia Silva e à Dr^a Terezinha de Jesus Almeida Silva Rego do Herbário Ático Seabra da UFMA, pelas sugestões e identificação botânica.

Aos professores, funcionários e colegas da Pós-Graduação do Mestrado em Saúde e Ambiente que contribuíram para a execução dessa dissertação.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na elaboração e execução de quaisquer das etapas deste trabalho.

" Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim."

Chico Xavier

RESUMO

A indústria farmacêutica investe milhões de dólares na pesquisa de novos fármacos com ação antimicrobiana que possam ser empregados para o desenvolvimento de novos medicamentos destacando-se aqueles oriundos de fontes naturais. A produção de medicamentos exige o cumprimento da garantia de parâmetros de qualidade, segurança e eficácia, sendo imprescindível a avaliação de suas matérias-primas. O gênero *Averrhoa* (Oxalidaceae) apresenta duas espécies de interesse econômico: *A. bilimbi* (limão-de-caiena) e *A. carambola* (caramboleira). São plantas cultivadas no Brasil e de provável origem asiática, ambas têm uso na indústria alimentícia, potencial farmacêutico e diversos usos tradicionais contra variadas patologias. Esta dissertação foi dividida em duas partes. A primeira parte consiste de revisão da literatura abrangendo aspectos botânicos, econômicos, químicos, farmacológicos e de toxicidade de *A. carambola* e *A. bilimbi*, onde se pode observar que a maioria dos estudos são sobre *A. carambola*, que tem mais de 170 compostos identificados e com predominância de glicosídeos fenólicos. Ambas as plantas apresentam estudos farmacológicos, com ações antimicrobiana, antioxidante, citotóxica, hipoglicêmica, antitumoral comprovadas. A maioria dos estudos se deu com extratos hidroalcoólicos e metanólicos, com alguns relacionando atividade a compostos isolados. Há ainda necessidade de mais estudos sobre a composição química dessas plantas, especialmente de *A. bilimbi*, e de suas propriedades biológicas. Os dados contribuem para orientar futuros estudos com essas espécies que representam fontes de fármacos para a indústria farmacêutica. Na segunda parte, foi realizada a padronização de extratos de *A. carambola* L., a partir de ensaios químicos e biológicos de atividade antimicrobiana, visando contribuir com o desenvolvimento de medicamentos eficazes. A ação antimicrobiana foi realizada frente a bactérias utilizando os métodos de microdiluição e difusão em ágar, técnica do poço. Amostra de folhas de *A. carambola* foi coletada na região de Matões no estado do Maranhão. As folhas secas e moídas foram submetidas à procedimentos para a obtenção de extratos hidroalcoólicos a partir de planejamento fatorial, tendo como variáveis: métodos extrativos (maceração, percolação e aparelho de Soxhlet) e relações de hidromódulos (1:8, 1:12 e 1:16). Os extratos foram avaliados quanto ao rendimento, constituintes químicos qualitativa e semi-quantitativamente, teor de polifenóis totais, teor de flavonóides e atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Os extratos apresentaram diferenças na cor, variações quantitativas dos constituintes químicos e no teor de flavonóides e polifenóis totais. Foi observado também diferenças na atividade antimicrobiana dos extratos nos dois métodos testados. A análise indicou que o extrato de percolação 1:8 apresentou melhores resultados tanto na composição química, quanto na ação biológica, dessa forma confirmando que as variáveis apreciadas influíram na composição dos extratos obtidos e conseqüentemente nos resultados encontrados, sendo indicado o melhor método para obtenção de extrato da referida espécie com atividade antimicrobiana..

Palavras-chave: *Averrhoa carambola*. *Averrhoa bilimbi*. Revisão. Atividade antimicrobiana. Padronização.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry invests millions of dollars on research of new pharmacs with antimicrobial activity, that can be used to develop new medicines, highlighting the ones from natural sources. To produce any kind of medicine is important to assure the quality, efectiveness and safe and in this process the raw material should be analyzed. The genus *Averrhoa* (Oxalidaceae) has two species of economic interest: *A. bilimbi* (cucumber tree) and *A. carambola* (starfruit). They are plants that grown in Brazil and probable natives from Asia, both have usages in the food industry, pharmaceutical potential and have many traditional uses against various pathologies. This dissertation was divided in two parts. The first part consists of a literature review covering botanical, economic, chemical, pharmacological and toxicity aspects of *A. carambola* and *A. bilimbi*, where it was observed that the majority of the studies is about *A. carambola*, which has over 170 compounds identified, mainly phenolic glycosides. Both plants have pharmacological studies with antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, hypoglycemic, antitumor actions. Most studies were performed with hydroalcoholic and methanolic extracts, with some activity relating to isolated compounds. Further studies on chemical composition and biological activities of these species are needed, especially *A. bilimbi*, and of their biological properties. The data can support the future studies with these species. In the second part we aimed to provide data for the standardization of extracts from *A. carambola* L., from chemical and biological assays of antimicrobial activity, to contribute to produce safe medicines. The antimicrobial activity was performed with bacteria, using microdilution methods and difusion in agar well technique. Sample leaves of *A. carambola* was collected in the region of Matões in Maranhão state. The dried and powdered leaves were used to obtain hydroalcoholic extracts from factorial design, with variables as different extractive methods (maceration, percolation and Soxhlet apparatus) and hydromodules (1: 8, 1:12 and 1:16). The extracts were evaluated, qualitatively and semi-quantitatively chemical constituents, total polyphenol content, flavonoid content and antimicrobial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. The extracts presented differences in color, quantitative variations in the chemical constituents and content of flavonoids and phenolic compounds. It was also observed differences in antimicrobial activity of the extracts tested in the two methods. The extract obtained, by percolation and using hydromodule ratio of 1: 8 showed the more expressive results for chemical composition and biological activity, thereby confirming that the examined variables influenced the composition of the extracts and consequently in the results. We have showed the best methods for this species to get an extract with antimicrobial activity. Keywords: *Averrhoa carambola*. *Averrhoa bilimbi*. Review. Antimicrobial activity. Standardization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Introdução

Figura 1 - Folha, inflorescência, fruto e aparência de *A. carambola*.....12

Figura 2 - Folha, inflorescência, flor, fruto e aparência de *A. bilimbi*.....13

1º Artigo

Tabela 1 - Composição química de *Averrhoa carambola* L. 33

Tabela 2 - Composição química de *Averrhoa bilimbi* L. 35

Tabela 3 - Propriedades farmacológicas de *Averrhoa carambola* L. 35

Tabela 4 - Propriedades farmacológicas de *Averrhoa bilimbi* L. 36

2º Artigo

Tabela 1 - Avaliação do rendimento (%) de extratos hidroalcoólicos das folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos em diferentes hidromódulos por maceração, percolação e aparelho de Soxhlet 44

Tabela 2 - Avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos constituintes químicos nos extratos hidroalcoólicos por diferentes tipos de extração e hidromódulo das folhas de *Averrhoa carambola* L. 45

Tabela 3 - Teor de polifenóis e flavonoides nos extratos hidroalcoólicos das folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes procedimentos extrativos e por diferentes relações de hidromódulo..... 46

Tabela 4 - Diâmetro da zona de inibição (mm), por difusão em ágar, técnica do poço, de extratos de folhas de *Averrhoa carambola* L obtidos por planejamento fatorial à concentração de 125mg/mL..... 46

Tabela 5 - CIM por microdiluição dos extratos de folhas de *Averrhoa carambola* L (concentração em mg/mL) obtidos por planejamento fatorial..... 47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 1º ARTIGO	
Espécies do Gênero <i>Averrhoa</i> com importância econômica e medicinal: uma revisão	16
3.2 2º ARTIGO	
Estudo de padronização de extratos de <i>Averrhoa carambola</i> L. na pesquisa e desenvolvimento de antimicrobianos	37
4. CONCLUSÃO	53
5. REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade o homem já possuía conhecimentos sobre variadas propriedades das plantas, com destaque para as atividades medicinais. Esse conhecimento vem sendo passado através de gerações, formando um sistema médico denominado tradicional (COUTINHO; TRAVASSOS; AMARAL, 2002). No desenvolvimento de países tropicais dois grandes fatores levam à perda de valioso conhecimento tradicional sobre plantas medicinais: o desflorestamento, especialmente de florestas tropicais que em geral abrigam grande diversidade de espécies, e também a facilidade de aquisição de medicamentos modernos. Assim há necessidade premente da coleta e registro de dados etnobotânicos, que podem eventualmente redundar em fonte muito importante de fármacos para a indústria farmacêutica (ELLIOTT; BRIMACOMBE, 1987).

A etnobotânica vem apresentando boa evolução na descoberta de novos produtos naturais bioativos, advindos principalmente do metabolismo secundário das plantas. Alguns cuidados fundamentais que influem diretamente nos resultados encontrados em pesquisas são fatores do material coletado como a região, época, estágio de desenvolvimento, e a correta identificação, referente à necessidade de preparação de exsiccatas e depósito em herbário credenciado (MACIEL; PINTO; VEIGA JR, 2002; SIMÕES et al., 2007).

Praticamente todos os metabólitos secundários das plantas podem sofrer variações em sua concentração dependendo da época do ano. Outros fatores relevantes nas concentrações desses metabólitos são a temperatura, disponibilidade de água, radiação ultravioleta, nutrientes, altitude, poluição atmosférica, indução por estimulação mecânica ou por ataque de patógenos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

Os metabólitos secundários são uma forma de resposta dos vegetais às interações com o meio ambiente, incapazes de se locomover as plantas têm na síntese desses compostos vantagens em sua sobrevivência e perpetuação. Funções dos metabólitos secundários incluem capacidade defensiva contra herbívoros, atração de polinizadores (BOSQUEIRO, 1996), defesa contra patógenos, função adaptativa contra diferentes estresses como irradiação UV e variações de temperatura (DELBONE; LANDO, 2010).

A comprovação de uma determinada atividade em uma planta permite selecioná-la entre inúmeras outras para análise química e farmacológica utilizando abordagem científica (MATOS, 2007).

Considerando a problemática da resistência dos microorganismos aos medicamentos antimicrobianos atualmente utilizados, a indústria farmacêutica vem investindo milhões de dólares na busca de novos compostos, principalmente de fontes naturais, que possam ser empregados na produção desses medicamentos (SILVA, 2010). Antimicrobianos de ocorrência natural podem ser utilizados também na indústria de alimentos, a própria percepção do consumidor de risco no consumo de compostos aditivos sintéticos, que incentiva a alimentação mais natural, gera interesse no uso de produtos naturais com propriedades conservantes (SOFOS et al., 1998).

O gênero *Averrhoa* (Oxalidaceae) é composto por cinco espécies (THE PLANT LIST, 2010), porém apenas duas apresentam interesse econômico e potencial medicinal, apresentando estudos científicos disponíveis: *Averrhoa bilimbi* (limão-de-caiena) e *Averrhoa carambola* (caramboleira).



Figura 1: Folha, inflorescência, fruto e aparência de *A. carambola*. Fonte: (Selvam, 2007). Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/010/ai387e/AI387E05.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.



Figura 2: Folha, inflorescência, flor, fruto e aparência de *A. bilimbi*. Fonte: (Selvam, 2007). Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/010/ai387e/AI387E05.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.

A caramboleira não tem origem bem determinada, sendo geralmente aceita como da Indochina-Indonésia, e se alastrou por todo o mundo, com registro no continente americano e no Brasil a partir do século 18. O interesse sobre *A. carambola* nas Américas aumentou após simpósio internacional realizado na Guiana em 1989, onde foi estabelecido um importante potencial de comercialização para esse vegetal (SAÚCO; MENINI; TINDALL, 1993). Recentemente no Brasil *A. carambola* passou a ser cultivada em todas as regiões, porém predominando no Sudeste, e sendo o fruto objeto de exportação (BASTOS, 2004).

A espécie *A. carambola* está na Ayurveda e na Siddha, sistemas medicinais indianos com mais de 6.000 anos, nesses sistemas há variadas indicações para diferentes partes da planta, como febrífugo, antiescorbútico, refrigerante, adstringente, estomático, anti-ictérico, laxante, anti-diarreico, entre outros (QUATTROCCHI, 2012).

Algumas das principais classes de compostos do metabolismo secundário presentes em *A. carambola* são flavonoides, taninos, esteroides alcaloides, antraquinonas, glicosídeos e saponinas (VASCONCELOS et al., 2005, DAS, 2012).

Destacam-se em *A. carambola* os compostos fenólicos, como flavonoides e taninos, que parecem ser os maiores responsáveis por suas atividades biológicas (MORESCO et al., 2012; VASCONCELOS et al., 2005).

O limão-de-caiena é provavelmente nativo das ilhas Molucas e ocorre em vários países asiáticos, tendo sido introduzido nas Américas, inclusive no Brasil, no século XVIII (MORTON, 1987; ABREU; FIASCHI, 2013). *A. bilimbi* é planta pouco cultivada porém de reconhecido potencial como alimento (RIBEIRO et al., 2010).

A espécie *A. bilimbi* também tem importante relevância em sistemas medicinais milenares indianos. Alguns usos tradicionais para diversas partes desse vegetal são como febrífugo, antiescorbútico, anti-diarreico, em hepatites e hemorroidas internas (KIRTIKAR; BASU, 1918; KHARE, 2007; QUATTROCCHI, 2012).

Várias classes de compostos fitoquímicos estão presentes em *A. bilimbi*, como alcaloides, glicosídeos, saponinas, taninos, esteroides e flavonoides (KARON et al., 2011; SIDDIQUE et al., 2013).

Os estudos científicos realizados com espécies vegetais empregadas na medicina tradicional visam garantir a sua utilização segura. Estas plantas podem apresentar componentes nocivos que podem causar intoxicações agudas ou crônicas, podendo levar à morte (NIKOLAOU et al., 2012). Os trabalhos de revisão de espécies vegetais empregadas na prática popular podem conduzir ao uso racional de plantas, com total segurança, pois possibilitam uma análise mais abrangente e fácil das ações farmacológicas e de toxicidade, assim possibilitando uma orientação eficaz quanto ao uso terapêutico de espécies vegetais.

Considerando o amplo uso tradicional, grande distribuição geográfica mundial e o interesse econômico das espécies *A. carambola* e *A. bilimbi*, este trabalho apresenta revisão bibliográfica dessas plantas, organizando os dados das pesquisas científicas que estão dispersos em publicações no mundo inteiro. Estes resultados, obtidos nos artigos publicados em revistas indexadas em bases de dados como Web of science, Chemical Abstract e Medline, além de teses e livros, foram analisados e divididos nos itens: estudos botânicos, etnobotânicos, de potencial econômico, fitoquímicos, farmacológicos, de interação droga-alimento e toxicológicos.

Considerando todo o exposto o presente estudo se propõe ainda a padronizar extratos das folhas de *Averrhoa carambola* L., a partir de ensaios

químicos e biológicos, buscando contribuir no desenvolvimento de opções para o combate de microorganismos potencialmente perigosos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura das principais espécies do gênero *Averrhoa* e padronizar extratos de *A. carambola* L. para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos.

2.2 Objetivos específicos

Organizar informações científicas das espécies *A. carambola* e *A. bilimbi*, como forma de fornecer subsídios para estudos futuros dessas espécies.

Avaliar a atividade antibacteriana de *Averrhoa carambola*, a partir de extratos hidroalcoólicos provenientes de suas folhas.

Contribuir com a descoberta de produtos naturais que possam ser empregados na produção de produtos antimicrobianos.

Quantificar os teores de compostos fenólicos presentes em extratos hidroalcoólicos de folhas de *A. carambola* obtidos por diferentes métodos extrativos e relações de hidromódulo.

Quantificar os teores de flavonoides presentes em extratos hidroalcoólicos de folhas de *A. carambola* obtidos por diferentes métodos extrativos e relações de hidromódulo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Artigo submetido à Revista **Cadernos de Pesquisa**

Espécies do Gênero *Averrhoa* com importância econômica e medicinal: uma revisão

Species of the *Averrhoa* genus with economic and medicinal importance: a review

Especies del género *Averrhoa* con importancia económica y medicinal: una revisión

Érico Brito Val¹, Denise Fernandes Coutinho Moraes²

¹ Aluno do Mestrado Saúde e Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil (e-mail para contato: ericobrito@hotmail.com)

² Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil

Resumo: O gênero *Averrhoa* (Oxalidaceae) apresenta duas espécies de interesse econômico: *A. bilimbi* L. (limão-de-caiena) e *A. carambola* L. (caramboleira). São plantas cultivadas no Brasil e de provável origem asiática, ambas têm uso na indústria alimentícia, apresentando potencial farmacêutico e diversos usos tradicionais contra variadas patologias. Esta revisão abrangeu aspectos botânicos, econômicos, químicos, farmacológicos e de toxicidade de *A. carambola* e *A. bilimbi*, obtidos a partir de consulta a bases de dados de periódicos, livros e teses. A maioria dos estudos já realizados são sobre *A. carambola*, que tem mais de 170 compostos identificados, com predominância de glicosídeos fenólicos. Ambas as plantas apresentam estudos farmacológicos, com ações antimicrobiana, antioxidante, citotóxica, hipoglicêmica, antitumoral comprovadas. A maioria dos estudos se deu com extratos hidroalcolólicos e metanólicos, com alguns relacionando atividade a compostos isolados. Há ainda necessidade de mais estudos sobre a composição química dessas plantas, especialmente de *A. bilimbi*, e de suas propriedades biológicas. Os dados contribuem para orientar futuros estudos com essas espécies que representam fontes de fármacos para a indústria farmacêutica. Palavras-chave: *Averrhoa carambola*. caramboleira. *Averrhoa bilimbi*. limão-de-caiena. revisão.

Abstract: The genus *Averrhoa* (Oxalidaceae) has two species with economic value: *A. bilimbi* (cucumber tree) and *A. carambola* (starfruit). They are plants that grow in Brazil and probable natives from Asia, both species are used in the food industry, with pharmaceutical potential and have many traditional uses against various pathologies. This review covered botanical, economic, chemical, pharmacological and toxicity aspects of *A. carambola* and *A. bilimbi* gotten by researching the database of journals, books and theses. The majority of the studies is about *A. carambola*, which has over 170 compounds identified, mainly phenolic glycosides. Both plants have pharmacological studies with antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, hypoglycemic, antitumor actions. Most studies were performed with hydroalcoholic and methanolic extracts, with some activity relating to isolated compounds. Further studies on chemical composition and biological activities of these species are needed, especially *A. bilimbi*, and of their biological properties. This review can support the future studies with these species.

Keywords: *Averrhoa carambola*. starfruit. *Averrhoa bilimbi*. cucumber tree. review.

Resumen: El género *Averrhoa* (Oxalidaceae) tiene dos especies de interés económico: *A. bilimbi* (vinagrillo) y *A. carambola* (carambola). Las plantas se cultivan en Brasil y son de origen asiático probable, ambos tienen su uso en la industria alimentaria, farmacéutica con potencial y muchos usos tradicionales contra diversas patologías. Esta revisión cubrió aspectos botánico, económica, química, farmacológica y toxicidad de *A. carambola* y *A. bilimbi* obtenida de consulta a la base de datos de revistas, libros y tesis. La mayoría de los estudios anteriores se refieren a *A. carambola*, que cuenta con más de 170 compuestos identificados, con un predominio de los glucósidos fenólicos. Ambas plantas tienen estudios farmacológicos con acción antimicrobiana, antioxidante, citotóxica, hipoglucemiantes, antitumorales probadas. La mayoría de los estudios se produjeron con extractos hidroalcohólicos y metanol, con alguna actividad relacionada con compuestos aislados. Todavía se necesitan más estudios sobre la composición química de estas plantas, especialmente *A. bilimbi*, y sus propiedades biológicas. Los datos contribuyen para guiar futuros estudios con estas especies que representan fuentes de drogas para la industria farmacéutica.

Palabras clave: *Averrhoa carambola*. *Averrhoa bilimbi*. vinagrillo. revisión.

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Averrhoa* (Oxalidaceae) é composto por cinco espécies (THE PLANT LIST, 2010), porém apenas duas apresentam interesse econômico e potencial medicinal, apresentando estudos científicos disponíveis: *Averrhoa bilimbi* (limão-de-caiena) e *Averrhoa carambola* (caramboleira). Sua importância econômica ocorre principalmente em função de seus frutos, que são amplamente empregados na alimentação humana (PAULL; DUARTE, 2012). As demais espécies do gênero são *A. dolichocarpa*, *A. leucopetala* e *A. microphylla* (THE PLANT LIST, 2010).

A caramboleira é cultivada em várias regiões tropicais e subtropicais do mundo (CRANE, 2013). No Brasil, apresenta como domínios fitogeográficos a Caatinga, Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica, sendo encontrada nos estados do Acre, Alagoas, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Goiás e Santa Catarina (ABREU; FIASCHI, 2013). Conforme manual da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, o fruto desta espécie possui grande potencial para processamento mínimo, devido seu formato e características fisiológicas adequadas. A tecnologia de processamento mínimo consiste em alterações físicas de frutos e/ou hortaliças como secagem e cortes. O corte transversal do fruto origina pedaços em

formato de estrela que são apreciados *in natura* ou para fins diversos em culinária e decoração (TEIXEIRA, 2007).

O limão-de-caiena é provavelmente nativo das ilhas Molucas, sendo encontrado na Indonésia, no Ceilão, Birmânia, Zanzibar, Tailândia, Malásia, Singapura e Índia. No final do século XVIII, foi introduzido na Jamaica e depois em Cuba, Porto Rico, Trinidad, Venezuela, Colômbia, Equador, Suriname, Guiana, Argentina, EUA e Brasil (MORTON, 1987). No Brasil, tem como domínios fitogeográficos o Cerrado e Mata Atlântica e pode ser encontrado em Goiás e em Santa Catarina (ABREU; FIASCHI, 2013). Ainda que pouco cultivado é reconhecido que o fruto de *A. bilimbi* tem potencial como alimento (RIBEIRO et al., 2010).

O uso tradicional de plantas para tratar doenças tem histórico tão antigo quanto da própria humanidade, esse uso popular como alternativa de tratamento estimula a pesquisa científica multidisciplinar de espécies vegetais (MACIEL; PINTO; VEIGA JR, 2002). Estas espécies podem representar fontes de fármacos que podem ser empregados na produção de novos medicamentos, visando a cura de doenças (RISHTON, 2008). Além de possibilitarem o isolamento de compostos ativos, as espécies vegetais ainda representam fontes de obtenção de fitoterápicos que agem por ação do fitocomplexo presente nos vegetais e representam uma redução significativa no custo de desenvolvimento de um medicamento.

Os estudos realizados com espécies vegetais empregadas na medicina tradicional visam garantir a sua utilização segura. Estas plantas podem apresentar componentes nocivos que podem causar intoxicações agudas ou crônicas, podendo levar à morte (NIKOLAOU et al., 2012). Os trabalhos de revisão de espécies vegetais empregadas na prática popular podem conduzir ao uso racional de plantas, com total segurança, pois possibilitam uma análise mais abrangente e fácil das ações farmacológicas e de toxicidade, assim possibilitando uma orientação eficaz quanto ao uso terapêutico de espécies vegetais.

Considerando o amplo uso tradicional, grande distribuição geográfica mundial e o interesse econômico das espécies *A. carambola* e *A. bilimbi*, o presente artigo apresenta revisão bibliográfica dessas plantas, organizando os dados das pesquisas científicas que estão dispersos em publicações no mundo inteiro. Estes resultados, obtidos nos artigos publicados em revistas indexadas em bases de dados como web of science, chemical abstract e medline, além de teses e livros, foram analisados e divididos nos itens: estudos botânicos, etnobotânicos, de potencial econômico, fitoquímicos, farmacológicos, de interação droga-alimento e toxicológicos.

2 ASPECTOS BOTÂNICOS

2.1 *Averrhoa carambola*

Apresenta como sinonímias científicas *Averrhoa acutangula* Stokes, *Sarcotheca philippica* (Villar) Hallier f. (THE PLANT LIST, 2010) e *Averrhoa pentandra* Blanco (TROPICOS, 2014). Compreende uma árvore de pequeno porte e densamente ramificada, com folhas alternas, compostas, apresentando 4 a 10 folíolos sub-opostos, ovalados, acuminados ou ovado-lanceolados, agudos, glabros e glaucos por baixo, com pecíolo robusto. O fruto é uma baga com formato elíptico ou oval, de coloração amarelo-esverdeada e com 5 gomos salientes, as sementes são marrons, alongadas, com um par em cada lóculo. O caule tem casca cinza escura com pregas horizontais (KIRTIKAR; BASU, 1918). Suas flores se dispõem em cachos sendo pequenas e de cor púrpura, possuindo cinco pétalas e sépalas, e dependendo da variedade as flores podem ter estilos longos ou curtos (PANIZZA, 1997; CRANE, 2013).

Os folíolos têm organização dorsiventral com células epidérmicas adaxiais anticlinalmente alongadas, e na face inferior periclinamente alongadas. A epiderme tem tricomas simples e unicelulares que são mais distribuídos na face abaxial, as células epiteliais em vista frontal são poligonais, delgadas e bem justapostas. O exocarpo do fruto tem células com paredes poliédricas e justapostas, com poucos pelos presentes (JORGE et al., 2005).

A caramboleira é conhecida na Índia como khamrak, tamarak, karomonga; na China, yang tao; na Indonésia, belimbing manis; no Japão go-ren-shi; na Malásia, belimbing; nas Filipinas, baimbing; na língua inglesa, caramba, carambola, chinese gooseberry, star fruit; na Espanha, carambola (SAÚCO; MENINI; TINDALL, 1993; QUATTROCCHI, 2012); no Brasil é chamada caramboleira, averroa, camerunga (PANIZZA, 1997).

2.2 *Averrhoa bilimbi*

Essa espécie tem como sinonímias científicas *Averrhoa obtusangulata* Stokes (TROPICOS, 2014) e *Averrhoa obtusangula* Stokes (THE PLANT LIST, 2010). Apresenta-se como árvore de pequeno porte com tronco curto que se divide em uma série de ramos verticais, as folhas são alternadas, imparipinadas, com 11 a 37 folíolos alternados ou subopostos. O fruto é elipsoide, obovoide ou quase cilíndrico, suculento, esverdeado e amarelado quando maduro; apresentam sementes com arilo. As flores têm 5 pétalas sendo amarelo-esverdeadas ou roxas com marcas escuras, emergem diretamente do caule ou dos galhos em pequenas panículas, com sépalas ovaladas, glabrescentes, bem mais curtas que as pétalas. (KIRTIKAR; BASU, 1918; MORTON, 1987).

A planta é conhecida na Índia como belimbi, bilibili, tok; na China, san lian; na Indonésia, belimbing; na Tailândia, ta-ling-pling; nas Filipinas, baimbing; na língua inglesa é chamado bilimbi, cucumber tree, tree sorrel; em Cuba, grosella china; na Venezuela, vinagrillo; na Guiana, birambi (MORTON, 1987; QUATTROCCHI, 2012). No Brasil é chamada azedinha, bilimbi, bilimbim, biri-biri, limão-de-caiena, limão japonês (LIM, 2012).

3 ETNOBOTÂNICA E ETNOFARMACOLOGIA

3.1 *Averrhoa carambola*

Esta planta faz parte dos sistemas medicinais indianos Ayurveda e Siddha, que são milenares. Nesses sistemas, seus usos incluem o fruto como refrigerante, adstringente, laxante, antipirético, antiflogístico, anti-inflamatório, antiescorbútico, em cólicas hepáticas, hematêmese, melena, hemorroidas, doenças de pele, icterícia, doenças hepáticas e queimaduras. Frutos e folhas para vômitos e diarreias, folhas e brotos externamente em varicela, micose, dor de cabeça, sarnas e catapora. Flores para matar vermes intestinais. Raízes como antídoto no envenenamento, semente como galactagoga, emenagoga e abortiva (KIRTIKAR; BASU, 1918; KHARE, 2007; QUATTROCCHI, 2012). Em Bangladesh, o suco do fruto é usado contra caspa (RAHMATULLAH et al., 2010), macerado de folhas, casca e fruto para irregularidades menstruais (JAHAN et al., 2011). No Brasil, o chá de folhas ou frutos é utilizado como antidiabético (TROJAN-RODRIGUES, 2012), e segundo Panizza (1999), o suco do fruto associado com suco de laranja é refrescante intestinal e as folhas frescas picadas são utilizadas na forma de cataplasma em afecções da pele e picadas de inseto.

3.2 *Averrhoa bilimbi*

O limão-de-caiena também está na Ayurveda e na Siddha. O fruto é usado para agitação febril, escorbuto, doenças da pele, febres, diarreias, vômitos, hemorragias, cólicas biliosas, hepatites e hemorroidas internas. A seiva para febres, caule na peritonite. As folhas para tratar espinhas, reumatismo, caxumba, pressão alta, cortes, coceiras, como antibiótico e no pós-parto. As flores são usadas contra tosses e aftas (KIRTIKAR; BASU, 1918; KHARE, 2007; QUATTROCCHI, 2012). Não localizamos usos tradicionais no Brasil para fins medicinais na literatura revisada.

4 POTENCIAL ECONÔMICO

4.1 *Averrhoa carambola*

O fruto possui importante valor nutricional, apesar do baixo conteúdo proteico e conteúdo calórico de aproximadamente 35 calorias/100g. Apresenta teor de vitamina C

comparável ao da laranja. Suas variedades são divididas em dois grupos principais, os frutos do tipo ácido, com maior conteúdo de ácido oxálico, e os do grupo adocicado ideais para consumo a fresco (SAÚCO; MENINI; TINDALL, 1993). Algumas variedades selecionadas pelo cultivo são Arkin, B-10, Golden Star, Fwang Tung, Tean-ma e Maha, a maioria das variedades é de origem asiática (TEIXEIRA; et al., 2001). O fruto da caramboleira destaca-se por sua utilização na culinária, quando maduro é usado em sobremesas, bolos, saladas, sucos, pickles, ou pode ser processado em geléias, gelatinas, vinagre, bebidas fermentadas e não-fermentadas, a planta é também ornamental (SAÚCO; MENINI; TINDALL, 1993). O fruto é considerado um importante produto agrícola, e os maiores produtores comerciais estão situados na Ásia; em 1998, Taiwan foi o maior produtor mundial, a Guiana era o maior produtor nas Américas, com cerca de 500.000 plantas, a Flórida nos EUA apresentava produção de 1,9 toneladas; no Brasil, em 1989, a área plantada era de 300 hectares, sendo o maior consumidor São Paulo, com 2.000 toneladas em 1999 (TEIXEIRA, 2007).

4.2 *Averrhoa bilimbi*

O fruto possui relevante valor nutricional, apresentando também baixo conteúdo proteico, valor calórico de 27 calorias/100g, bom conteúdo de vitamina C, sendo em geral muito ácido para consumo a fresco devido teores elevados de ácido oxálico. O fruto pode ser processado em doces e geléias e é comumente usado para preparo de pickles, caril, molhos, conservas, no preparo como suco semelhante a limonada, em sopas e ensopados, como um substituto ao vinagre em molhos para salada e sopas, a planta é também ornamental (MORTON, 1987; RIBEIRO et al., 2010; LOVE; PAULL, 2011).

5 COMPOSIÇÃO QUÍMICA

5.1 *Averrhoa carambola*

Classes de compostos detectados nas folhas incluem flavonoides, taninos, esteroides, alcaloides (VASCONCELOS et al., 2005). O fruto é rico em fibras dietéticas e compostos fenólicos (CHAU; CHEN; LEE, 2004; SHUI; LEONG, 2004). Possui também antocianidinas, carotenoides, proteínas (SINGH et al, 2012), taninos, flavonoides, antraquinonas, alcaloides esteroides, glicosídeos, saponinas (DAS, 2012). O caule possui flavonoides, alcaloides, carboidratos, glicosídeos, saponinas, esteroides (DAS et al., 2013) e taninos (ESWARAIAH et al., 2013). Compostos identificados estão listados na tabela 1.

5.2 *Averrhoa bilimbi*

As folhas apresentam alcaloides, glicosídeos, saponinas, taninos, esteroides e açúcares redutores (KARON et al., 2011). O fruto tem flavonoides, taninos, carboidratos,

proteínas, taninos hidrolisáveis, princípios amargos, óleos essenciais, valepotriatos, cumarinas, terpenos, antocianidinas e carotenoides (CHOWDHURY et al., 2012; SINGH et al., 2012; PATIL; KOLI; PATIL, 2013). No caule, já foram identificados alcaloides, saponinas e flavonoides (SIDDIQUE et al., 2013). Na tabela 2 consta os compostos presentes nesta espécie.

6 ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

Os estudos farmacológicos dessas espécies estão descritos nas tabelas 3 e 4.

6.1 *Averrhoa carambola*

Alguns compostos isolados demonstraram atividade farmacológica. O flavonoide apigenina-6-C- β -L-fucopiranosídeo presente nas folhas apresentou efeito antihiperlipidêmico, provavelmente aumentando a secreção de insulina e por efeito insulinomimético na síntese do glicogênio (CAZAROLLI et al., 2009). As flavonas glicosídicas apigenina-6-C- β -fucopiranosídeo e apigenina-6-C-(2"-O- α -l-ramnopiranosil)- β -l-fucopiranosídeo apresentaram potencial atividade hipoglicêmica por provável atividade secretagoga de insulina e insulinomimética, com aumento do glicogênio muscular e hepático no tratamento agudo. A apigenina-6-C- β -fucopiranosídeo aumentou a captação de glicose agindo pelas vias de sinalização da insulina (CAZAROLLI et al., 2012). O 2-dodecil-6-metoxiciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (DMDD) da raiz foi capaz de reduzir hiperglicemia, diminuir a expressão de produtos finais de glicação avançada e a expressão de proteínas relacionadas, sendo possivelmente capaz de atenuar a progressão da nefropatia diabética (ZHENG et al., 2013).

As frações hexânica, acetato de etila e butanólica de extratos das folhas demonstraram atividade anti-inflamatória na diminuição de edema e na inibição da atividade da mieloperoxidase (MPO), o que indica inibição da migração de leucócitos polimorfonucleares, o composto isolado carambolaflavona apresentou redução menor do edema (CABRINI et al., 2011).

Boa atividade antioxidante das folhas foi atribuída principalmente ao alto teor de compostos fenólicos, (MORESCO et al., 2012), o que também foi evidenciado para o fruto (SHUI; LEONG, 2006; SOUBIR, 2007; SINGH et al, 2012; DAS, 2012). O extrato etanólico de folhas apresentou efeito radioprotetor contra dano oxidativo induzido por radiação gama, provavelmente devido à atividade antioxidante (KUMAR et al., 2014). O fruto demonstrou atividade sequestradora de óxido nítrico, atribuída ao seu poder antioxidante, com inibição da proliferação de células de câncer de mama MCF-7 (JAYAKUMAR; KANTHIMATHI, 2011).

Frações insolúveis ricas em fibras dos frutos apresentaram boa atividade hipoglicemiante nos níveis de glicose sérica pós-prandial agindo na adsorção da glicose, na difusão de glicose dialisada, no retardo da digestão do amido e diminuindo a atividade da α -amilase (CHAU; CHEN; LIN, 2004). Frações ricas em fibra insolúvel em água foram eficientes na diminuição dos níveis séricos de triacilglicerol e colesterol total, e no aumento dos níveis fecais de colesterol e de ácidos biliares (CHAU; CHEN; WANG, 2004). As fibras insolúveis apresentaram resultados positivos e significativos na redução do pH cecal, do nível de amônia cecal, da saída diária de amônia fecal, e na redução das atividades de β -d-glicosidase, β -d-glucuronidase, urease e mucinase nas fezes (CHAU; CHEN, 2005).

Várias bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos foram inibidos por extratos dos frutos e do caule da caramboleira, as principais técnicas utilizadas foram disco difusão e microdiluição, a atividade foi atribuída a fitoquímicos presentes como flavonoides, alcaloides e saponinas (SRIPANIDKULCHAI et al., 2002; MIA et al., 2007; DAS, 2012; DAS; AHMED, 2012a; DAS et al., 2013); as fibras insolúveis do fruto da carambola após micronização tiveram aumento significativo das atividades inibitórias e bactericidas, possivelmente pela maior exposição de taninos condensados (HSU; CHIEN; CHAU, 2007).

Extrato do fruto da carambola obtido de proporções iguais de éter de petróleo, acetato de etila e metanol, apresentou ação analgésica central e periférica, os possíveis mecanismos de ação são agonismo dos receptores opioides e diminuição da formação de prostaglandinas pelo antagonismo ou inibição da ciclooxigenase (DAS; AHMED, 2012b).

6.2 *Averrhoa bilimbi*

O extrato etanólico das folhas apresentou efeito hipoglicêmico e hipotrigliceridêmico, com aumento das concentrações do HDL (PUSHPARAJ; TAN; TAN, 2000), e melhores resultados da fração aquosa em relação à fração butanólica (TAN; TAN; PUSHPARAJ, 2005). Extrato etanólico das folhas apresentou atividade anticoagulante, possivelmente devido aos elevados níveis de ácido oxálico, removendo o íon cálcio do sangue e inibindo assim a polimerização da fibrina (DAUD; HASHIM; SAMSULRIZAL, 2013).

O extrato metanólico das folhas apresentou atividade hepatoprotetora e antioxidante dose-dependente, com inibição do aumento da peroxidação lipídica e do decréscimo de proteína hepática induzidos por tetracloreto de carbono (NAGMOTI et al. 2010). O fruto apresentou boa atividade antioxidante, atribuída principalmente a compostos fenólicos e flavonoides (SINGH et al, 2012; CHOWDHURY et al., 2012).

A espécie apresentou ação contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e fungos, a partir de extratos das folhas, frutos e caule, sendo a principal técnica utilizada a

disco difusão, com atividade de extratos hidrofóbicos e hidrofílicos, assim relacionada a compostos de diferentes polaridades e possivelmente à presença de flavonóides (ZAKARIA et al. 2007; DAS et al., 2011; KARON et al., 2011; SUNDIS; BAHARUDDIN, 2012; SIDDIQUE et al., 2013).

6.1 Ensaios clínicos

Um estudo analisou a eficácia da infusão de folhas de *A. carambola* para controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A população, de 22 pacientes de bairro da cidade de Lajeado no Rio de Janeiro, foi dividida igualmente em grupo que ingeriu o chá por três meses e controle que não utilizou do chá. Uma xícara com uma colher de sopa de folhas picadas foi tomada antes do almoço e do jantar. O estudo não encontrou diferenças nos níveis glicêmicos e nem alterações na creatinina entre os grupos (RODRIGUES et al., 2010).

7 TOXICIDADE

7.1 *Averrhoa carambola*

Estudo com ratos, camundongos e cães com extrato de folhas na máxima dissolução de pó e com o maior volume intragástrico possível não levou a nenhuma morte ou sinal de toxicidade hepática aguda (PROVASI et al, 2001).

Extratos das folhas em estudos *in vitro* e *in vivo* apresentaram efeito inotrópico negativo potencialmente perigoso sobre a contratilidade e automaticidade cardíaca, de forma dose-dependente, mecanismos e efeitos encontrados incluem: abolição do fenômeno de Bowditch e de diminuição da resposta inotrópica de CaCl_2 , com possível bloqueio dos canais de membrana Ca^{2+} do tipo L (VASCONCELOS et al., 2005), vários tipos de bloqueio átrio-ventricular de 1° a 3° grau (VASCONCELOS; ARAUJO; CONDE-GARCIA, 2006), menor influxo de cálcio pelos canais tipo-L sem modificar a cinética (VASCONCELOS et al., 2008). Porém a avaliação da toxicidade aguda e subcrônica de extrato hidroalcolico de folhas apresentou toxicidade relativamente baixa tanto aguda quanto subcrônica. Os principais sinais de toxicidade observados nas maiores doses agudas orais em camundongos foram taquicardia, convulsões e sedação, e pela via intraperitoneal foram agrupamento, contorções, taquicardia e convulsões. Em ratos não foram detectados sinais tóxicos mesmo na dosagem mais alta aguda via oral; nas maiores doses agudas intraperitoneais os sinais detectados foram piloereção, sedação, contorções e convulsões, a dose letal média por via intraperitoneal em ratos foi de 1,49 g/kg, as demais doses letais médias não puderam ser detectadas (PESSOA et al., 2013).

Várias publicações relatam neurotoxicidade em humanos com o fruto, especialmente em pacientes renais urêmicos em diálise (NETO; ROBL; NETTO, 1998), e em

pacientes com insuficiência renal crônica pré-dialíticos (TSAI, et al., 2005). Sintomas comuns incluem soluços intratáveis, vômitos, perturbação da consciência, menor força muscular, parestias, parestesias, insônia, e convulsões podendo evoluir a estado epiléptico, coma e óbito, com fraca associação na quantidade ingerida (NETO et al., 2003). Nefropatia aguda por oxalato pode ocorrer com a ingestão de grandes quantidades de suco ou fruto, especialmente na ingestão de suco concentrado, com estômago vazio ou em desidratação, por maior disponibilidade de oxalato para acúmulo renal (CHEN et al., 2001). Acredita-se que essa nefropatia oxálica ocorra pela obstrução de túbulos renais por cristais de oxalato de cálcio e devido morte de células epiteliais renais (FANG et al., 2008). A literatura evidencia ainda pacientes com função renal normal intoxicados pelo fruto da carambola, ou seu suco, resultando em falha renal aguda e neurotoxicidade concomitantemente (NETO et al., 2009). Recentemente foi possível o isolamento do componente neurotóxico no fruto da carambola, uma molécula semelhante à fenilalanina com dois radicais ácido carboxílico, chamada caramboxina (GARCIA-CAIRASCO et al., 2013).

7.2 *Averrhoa bilimbi*

Teste preliminar com o fruto em camundongos não resultou em sintomas de toxicidade (AMBILI; SUBRAMONIAM; NAGARAJAN, 2009). Teste de toxicidade aguda em ratos Wistar com extrato metanólico do fruto revelou LD50 de 5g/kg (NAGMOTI et al. 2010). Estudo recente reportou casos de nefropatia oxálica aguda após ingestão de suco do fruto, semelhante ao que acontece com a caramboleira (BAKUL et al., 2013).

8 INTERAÇÕES DROGA-ALIMENTO

O suco do fruto de *Averrhoa carambola* (caramboleira) foi capaz de inibir sete isoformas do citocromo P450, não foi observada inibição dependente do tempo, e o suco não foi capaz de inibir a CPR (ZHANG et al., 2007). Os componentes inibitórios podem ser o estereoisômero de procianidina B1 e B2 e/ou o trímero de catequina e/ou epicatequina (HOSOI et al., 2008).

9 CONCLUSÃO

Os estudos já conduzidos com as duas espécies do gênero *Averrhoa* com potencial econômico e vasto emprego na prática popular mostram certa preocupação no uso indiscriminado para fins alimentícios e medicinais destas plantas, visto que quanto à toxicidade ambas as espécies possuem risco de ocasionar nefropatia oxálica, devendo-se evitar grande consumo de frutos e sucos. Além disso, o fruto de *A. carambola* possui

importante componente neurotóxico sendo contraindicado a nefropatas em qualquer estágio da doença. *A. carambola* também pode interferir na farmacocinética de drogas pela inibição de enzimas do citocromo P450. Estes dados demonstram a importância do conhecimento gerado por uma revisão de literatura, aos profissionais de saúde, principalmente médicos e farmacêuticos, que possibilitarão a orientação segura do uso de plantas medicinais.

Foi observada a existência de variedades químicas de *A. carambola*, que é a espécie mais estudada. Dentre os compostos isolados, os flavonoides já tiveram ações comprovadas como antihiperlipidêmica e hipoglicêmica. Quanto aos aspectos botânicos, há necessidade de estudos de microscopia de *A. bilimbi*. Ambas as espécies possuem importante potencial econômico e mercadológico para desenvolvimento de produtos farmacêuticos e alimentícios, especialmente *A. carambola*.

REFERÊNCIAS

- ABAS, F.; et al. Antioxidant and nitric oxide inhibition activities of selected Malay traditional vegetables. *Food Chemistry*, v. 95, p. 566-73, 2006.
- ABREU, M.C.; FIASCHI, P. Oxalidaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/flora/dobrasil/FB20220>>. Acesso em: 06 Ago. 2014, 23:37:27.
- AMBILI, S.; SUBRAMONIAM, A.; NAGARAJAN, N.S. Studies on the antihyperlipidemic properties of *Averrhoa bilimbi* fruit in rats. *Planta Med.*, v. 75, n. 1, p. 55-8, 2009.
- ARAHO, D.; et al. A New Flavone C-Glycoside from the Leaves of *Averrhoa carambola*. *Natural Medicines*, v. 59, n. 3, p. 113-6, 2005.
- AZEEM, A.K.; et al. Hepatoprotective effect of *Averrhoa carambola* fruit extract on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. *Asian Pac J Trop Biomed*, v. 3, n. 8, p. 610-3, 2010.
- BAKUL, G., et al. Acute oxalate nephropathy due to '*Averrhoa bilimbi*' fruit juice ingestion. *Indian J Nephrol.*, v. 23, n. 4, p. 297-300, 2013.
- CABRINI, D.A.; et al. Analysis of the Potential Topical Anti-Inflammatory Activity of *Averrhoa carambola* L. in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2011, p. 1-7, 2011.
- CAZAROLLI, L.H.; et al. Stimulatory effect of apigenin-6-C- β -L-fucopyranoside on insulin secretion and glycogen synthesis. *Eur J Med Chem.*, v. 44, p. 4668-73, 2009.
- CAZAROLLI, L.H.; et al. Anti-hyperglycemic action of apigenin-6-C- β -fucopyranoside from *Averrhoa carambola*. *Fitoterapia*, v. 83, n. 7, p. 1176-83, 2012.
- CHAU, C.F.; CHEN, C.H. Effects of two pomace insoluble fibres on the activities of faecal bacterial enzymes and intestinal health. *Eur Food Res Technol*, v. 222, p. 681-5, 2005.
- CHAU, C.F.; CHEN, C.H.; LEE, M.H. Characterization and physicochemical properties of some potential fibres derived from *Averrhoa carambola*. *Nahrung/Food*, v. 48, p. 43-6, 2004.
- CHAU, C.F.; CHEN, C.H.; LIN, C.Y. Insoluble fiber-rich fractions derived from *Averrhoa carambola*: hypoglycemic effects determined by in vitro methods. *Lebensmittel-Wissenschaft und -Technologie*, v. 37, p. 331-5, 2004.
- CHAU, C.F.; CHEN, C.H.; WANG, Y.T. Effects of a novel pomace fiber on lipid and cholesterol metabolism in the hamster. *Nutrition Research*, v. 24, p.337-45, 2004.

- CHEN, C.L.; et al. Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 37, n. 2, p. 418-22, 2001.
- CHOWDHURY, S.S.; et al. *In-vitro* Antioxidant and Cytotoxic Potential of Hydromethanolic Extract of *Averrhoa bilimbi* L. Fruits. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 3, n. 7, 2012.
- CRANE, J. H. Carambola Growing in the Florida Home Landscape. University of Florida: IFAS Extension, 2013. Disponível em: <<http://edis.ifas.ufl.edu>>. Acesso em: 03 ago. 2014.
- DAS, B.N.; AHMED, M. Antibacterial and Cytotoxic Activities of the Fruit Extract of *Averrhoa carambola*. *Int. Res. J. of Pharmaceuticals*, v. 2, n. 3, p. 58-61, 2012a.
- DAS, B.N.; AHMED M. Analgesic Activity of the Fruit Extract of *Averrhoa carambola*. *IJLBPR.*, v. I, n. 3, p. 22-6, 2012b.
- DAS, J.; et al. A Comprehensive Study on Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic and Phytochemical Properties of *Averrhoa carambola*. *International Journal of Bioassays*, v. 2, n. 5, p. 803-7, 2013.
- DAS, S. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Green and Ripe Fruits of *Averrhoa carambola* Linn. and *Zizyphus mauritiana* Lam. *Asian J Pharm Clin Res*, v. 5, n. 3, p. 102-5, 2012.
- DAS, S.C.; et al. Antibacterial and cytotoxic activities of methanolic extracts of leaf and fruit parts of the plant *Averrhoa bilimbi* (Oxalidaceae). *American Journal of Scientific and Industrial Research*, v. 2, n. 4, p. 531-6, 2011.
- DAUD, N.; HASHIM, H.; SAMSULRIZAL, N. Anticoagulant Activity of *Averrhoa bilimbi* Linn in Normal and Alloxan-Induced Diabetic Rats. *The Open Conference Proceedings Journal*, v. 4, (Suppl-2, M6), p. 21-6, 2013.
- ESWARAIAH M, C.; et al. Hepatoprotective Activity of *Averrhoa carambola* Stem Ethanolic Extract on Ccl4 Induced Liver Damage in Rats. *Int J Pharm Pharm Sci.*, v. 5, n. 4, 2013.
- FANG, H.C.; et al. Mechanisms of star fruit-induced acute renal failure. *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, p. 1744-52, 2008.
- FERREIRA, F.C.S. Estudo Fitoquímico de *Averrhoa carambola* Monitorado por Bioensaios Simples. 2004. 48f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.
- FERREIRA, E.B.; et al. Hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract of leaves of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae). *Rev. Bras. Farm.*, v. 18, n. 3, p. 339-43, 2008.
- GARCIA-CAIRASCO, N.; et al. Elucidating the Neurotoxicity of the Star Fruit. *Angew. Chem. Int.*, v. 52, n. 49, p. 13067-70, 2013.
- GONÇALVES, S. T.; et al. Preliminary Studies on Gastric Anti-ulcerogenic Effects of *Averrhoa carambola* in Rats. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 25, n. 2, p. 245-7, 2006.
- GRIFFITHS, L.A. On the Distribution of Gentisic Acid in Green Plants. *Journal of Experimental Botany*, v. 10, n. 3, p. 437-42, 1959.
- GROSS, J.G.; IKAN, R.; ECKHARDT, G. Carotenoids of the Fruit of *Averrhoa carambola*. *Phytochemistry*, v. 22, n. 6, p. 1479-81, 1983.
- GUNASEGARAN, R. Flavonoids and Anthocyanins of Three Oxalidaceae. *Fitoterapia*, v. 63, p. 89-90, 1992.
- HOSOI, S.; et al. Analysis of CYP3A inhibitory components of star fruit (*Averrhoa carambola* L.) using liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Natural Medicines*; v. 62, p. 345-8, 2008.
- HSU, P.K.; CHIEN, P.J.; CHAU, C.F. An exploitation of the antimicrobial potential of a fruit insoluble fibre by micronization. *Eur Food Res Technol.*, v. 225, p. 199-204, 2007.
- JABBAR, A.; et al. 5-Hydroxy methylfurfural from *Averrhoa carambola* Linn. *Fitoterapia*, v. 66, n. 4, p. 377. 1995.

- JAHAN, F.I.; et al. A Comparison of Medicinal Plant Usage by Folk Medicinal Practitioners of two Adjoining Villages in Lalmonirhat district, Bangladesh. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, v. 5, n. 1, p. 46-66, 2011.
- JAYAKUMAR, R.; KANTHIMATHI, M.S. Inhibitory effects of fruit extracts on nitric oxide-induced proliferation in MCF-7 cells. *Food Chemistry*, v. 126, p. 956-60, 2011.
- JORGE, L.I.F. et al. *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) e *Achras sapota* L. (Sapotaceae) - Elementos Morfo-anatômicos de Orientação Diagnóstica. *Rev. Bras. Farm.*, v. 86, n. 3, 2005.
- JOSEPH, J.; MENDONCA, G. Oxalic acid content of carambola (*Averrhoa carambola* L.) and bilimbi (*Averrhoa bilimbi* L.). *Proceedings of the Interamerican Society for Tropical Horticulture*, v.33, p.117-120, 1989.
- KARON, B. et al. Preliminary Antimicrobial, Cytotoxic and Chemical Investigations of *Averrhoa bilimbi* Linn. and *Zizyphus mauritiana* Lam. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, v. 14, n. 2, 2011.
- KHARE, C.P. *Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary*. New York: Springer. 2007. p. 74-5.
- KIRTIKAR, K.R.; BASU, B.D. *Indian Medicinal Plants*. Allahabas: Sudhindra Nath Basu, 1918. p. 238-241.
- KUMAR, A.; et al. Evaluation of radio protective effect of *Averrhoa carambola* leaves extract in wistar rats. *Nitte University Journal of Health Science*, v. 4, n. 2, p. 70-80, 2014.
- LIM, T.K. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 1, fruits*, Netherlands: Springer Netherlands, 2012. p. 448
- LIMA, V.L.A.G; MÉLO, E.A.; LIMA, L.S. Physicochemical Characteristics of Bilimbi (*Averrhoa bilimbi* L.). *Rev. Bras. Frutic.*, v. 23, n.2, p. 421-3, 2001.
- LOVE, K.; PAULL, R.E. Bilimbi - College of Tropical Agriculture and Human Resources. *Fruits and Nuts*, n. 23, p. 1-6, 2011 .
- MACIEL, M.A.M.; PINTO A.C.; VEIGA JR V.F. Plantas Medicinai: A Necessidade de Estudos Multidisciplinares. *Quim. Nova*, v. 25, n. 3, p. 429-38, 2002.
- MIA, M.; et al. Phytochemical and Biological Studies of *Averrhoa carambola*. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n. 2, p. 125-8, 2007.
- MIEAN, K.H.; MOHAMED, S. Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) Content of Edible Tropical Plants. *J. Agric. Food Chem.*, n. 49, p. 3106-12, 2001.
- MORESCO H.H.; et al. Chemical constituents and evaluation of the toxic and antioxidant activities of *Averrhoa carambola* leaves. *Rev. Bras. Farm.*, v. 22, n. 2, p. 319-24, 2012.
- MORTON, J. *Fruits of warm climates*. Miami: Julia F. Morton, 1987. p.128-129.
- NAGMOTI, D.M.; et al. Hepatoprotective Effect of *Averrhoa Bilimbi* Linn. against Carbon Tetrachloride Induced Hepatic Damage in Rats. *Pharmacologyonline* v. 3, n. 1-6, 2010.
- NETO, M.M.; ROBL, F.; NETTO, J.C. Intoxication by star fruit (*Avherrhoa carambola*) in six dialysis patients? (Preliminary report). *Nephrol Dial Transpl.*, v. 13, p. 570-2, 1998.
- NETO M.M.; et al. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 18 p. 120-5, 2003.
- NETO, M.M.; et al. Star fruit: simultaneous neurotoxic and nephrotoxic effects in people with previously normal renal function. *Nephrol Dial Transpl Plus*, v. 2, p. 485-8, 2009.
- NIKOLAOU, P.; et al. Accidental Poisoning after Ingestion of “Aphrodisiac” Berries: Diagnosis by Analytical Toxicology. *J Emerg Med*, v. 42, n. 6, p. 662-5, 2012.
- NORHANA, M.N.W.; et al. Effects of bilimbi (*Averrhoa bilimbi* L.) and tamarind (*Tamarindus indica* L.) juice on *Listeria monocytogenes* Scott A and *Salmonella Typhimurium* ATCC 14028 and the sensory properties of raw shrimps. *International Journal of Food Microbiology*, v. 136, p. 88-94, 2009.
- PADMAWINATA, K.; HOYARANDA, E. The effect of the juice of *Averrhoa carambola* fruit and the aqueous extract of *Persia americana* leaves on rat blood pressure. In: 4TH

- ASIAN SYMPOSIUM ON MEDICINAL PLANTS AND SPICES, 1980, Bangkok. Resumos... Bangkok: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 1980.
- PANIZZA S. Plantas que curam: Cheiro de mato. 1a ed. São Paulo:IBRASA, 1997. p. 66.
- PATIL, A.G.; KOLI, S.P.; PATIL, D.A. Pharmacognostical standardization and HPTLC fingerprint of *Averrhoa bilimbi* (L.) fruits. *Journal of Pharmacy Research*, v. 6, p. 145-50, 2013.
- PAULL, R.F.; DUARTE, O. Tropical Fruits. 2a ed, v. II. Wallingford: MPG Books Ltd. 2012. p.53.
- PESSOA, D.L.R.; et al. Acute and sub-chronic pre-clinical toxicological study of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae). *Afr J Biotechnol*, v. 12, n. 40, p. 5917-25, 2013.
- PINO, J.A.; MARBOT, R.; AGUERO, J. Volatile Components of Starfruit (*Averrhoa carambola* L.). *J. Essent. Oil Res.* v. 12, p. 429-30, 2000.
- PROVASI, M.; et al. Avaliação da toxicidade e do potencial antihiperlipidêmico da *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae). *Acta Scientiarum*, v. 23, n. 3, p. 665-9, 2001.
- PROVASI, M.; et al. Efeito do extrato bruto hidroalcoólico e de frações de folhas de *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) no metabolismo glicêmico de ratos Wistar. *Acta Sci. Health Sci.*, v. 27, n. 1, p. 45-8, 2005.
- PUSHPARAJ P.; TAN C.H.; TAN B.K.H. Effects of *Averrhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol.*, v. 72, p. 69–76, 2000.
- PUSHPARAJ P.; TAN B.K.H.; TAN C.H. The mechanism of hypoglycemic action of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sciences*, v.70, p. 535-47, 2001.
- QUATTROCCHI, U.F.L.S. CRC World Dictionary of Medicinal and Poisonous Plants: Common Names, Scientific Names, Eponyms, Synonyms and Etymology. Boca Raton: CRC Press, 2012. p.493-4.
- RAHMATULLAH, M.; et al. A Survey of Medicinal Plants used by Folk Medicinal Practitioners of Station Purbo Para Village of Jamalpur Sadar Upazila in Jamalpur district, Bangladesh. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, v. 4, n.2, p.122-35, 2010.
- RANGANAYAKI, S.; SINGH, R.; SINGH, A. K. The chemical examination of the bark of *A. carambola*. *P Natl A Sci India A*, v. 50, p. 61–3, 1980.
- RASSAMI, W.; SOONWERA, M. In vitro pediculicidal activity of herbal shampoo base on Thai local plants against head louse (*Pediculus humanus capitis* De Geer). *Parasitol Res*, v. 112, p. 1411–16, 2013.
- RIBEIRO, W.S. Caracterização Pós-Colheita do Limão Cayne (*Averrhoa Bilimbi* L.), Armazenado Em Atmosfera Modificada. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais*, v.12, n.2, p.133-9, 2010.
- RISHTON, G.M. Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: Past successes and present day issues. *Am J Cardiol.*, v. 101, p. 43D–9D, 2008.
- RODRIGUES R.; et al. Evaluation of glycemic profile of patients with diabetes mellitus type 2 with or without administration of *Averrhoa carambola* infusion. *Scientia Medica*, v. 20, n. 2, p. 161-5, 2010.
- SAÚCO, V.G.; MENINI, U.G.; TINDALL, H.G. Carambola cultivation. *FAO Plant Production and Protection Paper*. Rome: FAO, n. 108, p. 6-9, 1993.
- SHUI, G.; LEONG, L.P. Analysis of polyphenolic antioxidants in star fruit using liquid chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A*, v. 1022, p. 67-75, 2004.
- SHUI, G.; LEONG, L.P. Residue from star fruit as valuable source for functional food ingredients and antioxidant nutraceuticals. *Food Chemistry*, v. 97, p. 277–84, 2006.
- SIDDIQUE K.I.; et al. Phytochemical screenings, thrombolytic activity and antimicrobial properties of the bark extracts of *Averrhoa bilimbi*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, V. 3, n. 3, p. 94-6, 2013.

- SINGH, D.R.; et al. Estimation of phytochemicals and antioxidant activity of underutilized fruits of Andaman Islands (India). *Int J Food Sci Nutr.*; v. 63, n. 4, p. 446-52, 2012.
- SONCINI, R.; et al. Hypotensive effect of aqueous extract of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) in rats: An in vivo and in vitro approach. *J Ethnopharmacol.*, v.133, n.2, p. 353-57, 2011.
- SOUBIR, T. Antioxidant activities of some local bangladeshi fruits (*Artocarpus heterophyllus*, *Annona squamosa*, *Terminalia bellirica*, *Syzygium samarangense*, *Averrhoa carambola* and *Olea europa*). *Chinese journal of biotechnology*, v. 23, n.2, p. 257-61, 2007.
- SRIPANIDKULCHAI, B.; et al. Diuretic effects of selected Thai indigenous medicinal plants in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 75, p. 185-90, 2001.
- SRIPANIDKULCHAI, B.; et al. Anti-inflammatory and Bactericidal Properties of Selected Indigenous Medicinal Plants Used for Dysuria. *TJPS.*, v. 26, p.33-8, 2002.
- SUNDIS, M.A.; BAHARUDDIN, S. Inhibitory Activity of Plant Extracts against Microbes Isolated from Sick Building. *Health and the Environment Journal*, v. 3, n. 2, 2012.
- TADROS, S.H.; SLEEM, A.A. Pharmacognostical and biological study of the stem and leaf of *Averrhoa carambola* L. Grown in egypt. *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, v. 42, p. 225-46, 2004.
- TAN, B.K.H.; TAN, C.H.T.; PUSHPARAJ, P.N. Anti-diabetic activity of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in high fat diet fed-streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, v. 76, p. 2827-39, 2005.
- TEIXEIRA, G.H.A.; et al. Caracterização Pós-Colheita de Seis Cultivares de Carambola (*Averrhoa carambola* L.). *Rev. Bras. Frutic.*, v.23, n.3, p. 546-50, 2001.
- TEIXEIRA, G.H.A. Processamento mínimo de carambola. In: BRASIL. Manual de Processamento Mínimo de Frutas e Hortaliças / Celso Luiz Moretti. Brasília : Embrapa Hortaliças. 1. ed. Brasília: Sebrae, 2007. cap. 9.
- THE PLANT LIST. Version 1. 2010. Disponível em: <<http://www.theplantlist.org/>> Acesso em: 10 jan. 2014, 12:01:25.
- TIWARI, K.P.; MASOOD, M.; MINOCHA, P.K. Chemical constituents of *Gemlina philippinensis*, *Adenocalymna nitida*, *Allamanda cathartica*, *Averrhoa carambola* and *Maba buxifolia*. *J. Indian Chem. Soc.*, v.56, p. 944. 1979.
- TROJAN-RODRIGUES, M.; et al. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 139, p. 155-63, 2012.
- TROPICOS. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/23700001>> Acesso em: 18 ago. 2014.
- TSAI, M.H.; et al. Status epilepticus induced by star fruit intoxication in patients with chronic renal disease. *Seizure*, v. 14, p. 521-5, 2005.
- USDA (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE). Version 1.4. 2014. Disponível em: <<http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/>> Acesso em: 11 ago. 2014, 13:08:17.
- VASCONCELOS, C.M.L.; et al. Negative inotropic and chronotropic effects on the guinea pig atrium of extracts obtained from *Averrhoa carambola* L. leaves. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 38, p. 1113-22, 2005.
- VASCONCELOS, C.M.L.; ARAUJO, M.S.; CONDE-GARCIA, E.A. Electrophysiological effects of the aqueous extract of *Averrhoa carambola* L. leaves on the guinea pig heart. *Phytomedicine*, v. 13, n. 7, p. 501-8, 2006.
- VASCONCELOS C.M.L.; et al. Aqueous leaf extract of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) reduces both the inotropic effect of BAY K 8644 on the guinea pig atrium and the calcium current on GH3 cells. *Rev. bras. farmacogn.*, v. 18, n. 4, p.539-43, 2008.
- ZAKARIA, Z.A.; et al. In vitro Antibacterial Activity of *Averrhoa bilimbi* L. Leaves and Fruits Extracts. *International Journal of Tropical Medicine*, v. 2, n. 3, p. 96-100, 2007.

- ZHANG, J.W.; et al. Inhibition of Human Liver Cytochrome P450 by Star Fruit Juice. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, v. 10, n. 4, p. 496-503, 2007.
- ZHENG, N.; et al. Effect of 2-dodecyl-6-methoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione, isolated from *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) roots, on advanced glycation end-product-mediated renal injury in type 2 diabetic KKAY mice. *Toxicol Lett*, v. 219, p. 77-84, 2013.
- WEN, Q.; et al. Phenolic and Lignan Glycosides from the Butanol Extract of *Averrhoa carambola* L. Root. *Molecules*, v. 17, p. 12330-40, 2012.
- WILSON III, C.W.; et al. Volatile Constituents of Carambola (*Averrhoa carambola* L.). *J. Agric. Food Chem.*, v. 33, p. 199-201, 1985.

Tabela 1. Composição química de *Averrhoa carambola* L.

Classe	Substância química	Parte	Referência(s)
Ácidos orgânicos	Ácido oxálico	Folhas	JOSEPH; MENDONÇA, 1989
	Ácido gálico	Fruto	SHUI; LEONG, 2004
Ácidos graxos	Ácido hexadecanoico; ácido octadecanoico; ácido tetradecanoico; ácido octanoico	Folhas	FERREIRA, 2004
Aldeídos	Acetato de vanilina	Folhas	TADROS; SLEEM, 2004
Benzenóides	Ácido gentísico	Folhas	GRIFFITHS, 1959
Flavonóides	Crisantemina; cianina	Flores	GUNASEGARAN, 1992
	Isoquercetina; rutina	Flores	TIWARI; MASOOD; MINOCHA, 1979
	Epicatequina	Fruto	SHUI; LEONG, 2004
Flavonas glicosídeo	C-Carambolaflavona	Folha	ARAO, 2005; CAZAROLLI et al., 2009
	Isovitexina	Folhas	ARAO, 2005
	Apigenina-6-C- β -L-fucopiranosídeo	Folhas	CAZAROLLI et al., 2009
	Apigenina-6-C-(2"-O- α -l-ramnopiranosil)- β -1-fucopiranosídeo	Folhas	CAZAROLLI et al., 2009
	Apigenina-6-C- β -fucopiranosídeo	Folhas	CAZAROLLI et al., 2012
Lignan	(+)-5'-metoxisolariciresinol 3 α -O- β -D-glucopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	(+)-isolariciresinol 3 α -O- β -D-glucopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	(+)-lioniresinol 3 α -O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	(-)-lioniresinol 3 α -O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	(-)-5'-metoxisolariciresinol 3 α -O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	(-)-Isolariciresinol 3 α -O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
Glicosídeos fenólicos	1,5-dihidroxi-6,7-dimetoxi-2-metilantraquinona 3-O- β -glicopiranosídeo	Caule	RANGANAYAKI; SINGH; SINGH, 1980
	3,4,5-trimetoxifenol-1-O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	Benzil-1-O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	Koaburaside	Raiz	WEN et al., 2012
	3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil-1-O- β -apiofuranosil (1" \rightarrow 6')-O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	3,4,5-trimetoxifenil 1-O- β -apiofuranosil (1" \rightarrow 6')- β -glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	Metóxi-hidroquinona-4- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	Ácido (2S)-2-O- β -D-glicopiranosil-2-hidroxifenilacético	Raiz	WEN et al., 2012
	3-hidroxi-4-metoxifenol 1-O- β -D-apiofuranosil-(1" \rightarrow 6')-O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
	4-hidroxi-3-metoxifenol 1-O- β -D-apiofuranosil-(1" \rightarrow 6')-O- β -D-glicopiranosídeo	Raiz	WEN et al., 2012
Quinonas	2-dodecil-6-metoxiciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona	Raiz	ZHENG et al. 2013
Carboidratos	Galactose, arabinose	Folhas	TADROS; SLEEM, 2004
	Frutose, glicose	Fruto	SAÚCO; MENINI; TINDALL, 1993
Carotenóides	Fitoflueno; β -criptocromo; ξ -Caroteno; β -Caroteno; neurosporeno; mutatoxatina; luteína; β -criptoxantina; β -criptoflavina; β -apo-8'-carotenol; β -apo-8'-carotenal; α -caroteno	Fruto	GROSS; IKAN; ECKHARDT, 1983; USDA, 2014
Heterociclos	5-hidroximetil-2-furfural	Fruto	JABBAR et al., 1995
Hidrocarbonetos	Nor-pentacosano	Folhas	TADROS; SLEEM, 2004

Tabela 1. Composição química de *Averrhoa carambola* L. (continuação)

Classe	Classe	Parte	Referência
Hidrocarbonetos	Octadeceno; eicosano	Folhas	FERREIRA, 2004
Terpenos	Lupeol	Caule	RANGANAYAKI; SINGH; SINGH, 1980
	β -amyirin	Folhas, caule	TADROS; SLEEM, 2004
Esteroides	β -sitosterol	Caule, folhas	RANGANAYAKI; SINGH; SINGH, 1980; JABBAR, 1995; TADROS; SLEEM, 2004
	Estigmasterol	Caule, folhas	TADROS; SLEEM, 2004
Minerais	Sódio; potássio	Folhas	VASCONCELOS et al., 2005
	Cálcio; fósforo; magnésio; enxofre; cobre; manganês; ferro; zinco; potássio; selênio	Fruto	TEIXEIRA; et al., 2001; USDA, 2014
Vitaminas	Vitamina E; γ -tocoferol	Folhas	FERREIRA, 2004
	Tiamina; riboflavina; niacina; ácido pantotênico; vitamina B-6; folato; colina; vitamina A; vitamina C	Fruto	USDA, 2014
Compostos voláteis	Acetato de butila; decanoato de etila; ácido hexadecanoico; acetato de etila; dietoxietano; hexanal; butanoato de etila; etil-(E)-2-butenato; (E)-2-hexenal; (Z)-3-hexenol; (Z)-2-hexenol; hexanol; 5-metilhexanal; metil hexanoato; benzaldeído; propilbenzeno; furoato de metila, 6-metil-5-hepteno-2-ona; hexanoato de etila; ácido hexanoico; p-cimeno; limoneno; γ -terpineno; octanol; benzoato de metila; nonanal; octanoato de metila; (Z)-2-decenal; benzoato de etila; butanodioato de dietila; terpineno-4-ol; α -terpineol; octanoato de etila; benzotiazol; megastigma-4,6(E),8(Z)-trieno; ácido 2-etoxibenzoico; ácido nonanoico; undecanal; decanoato de metila; ácido decanoico; 1,1-dietoxinonano; edulan I; (E)- β -ionona; undecanoato de etila; dodecanoato de metila; guaiazuleno; ácido dodecanoico; tridecanol; ácido tridecanoico; tetradecanol; tridecanoato de etila; pentadecanal; ácido tetradecanoico; hexadecanoato de metila; ácido (Z)-9-octadecenoico; (E)-9-eicoseno; acetaldeído; 2-metil-1-propanol; 1-pentanol; 1-penteno-3-ol; 3-metil-2-butanona; 3-metil-1-butanol; butirato de etila; cis-3-hexeno-1-ol; trans-3-hexeno-1-ol; α -pineno; 6-metil-5-hepteno-2-ona; 6-metil-5-hepteno-2-ol; β -bineno; 1,8-cineol; álcool benzílico; acetofenona; sorbato de etila; álcool feniletílico; veratrol; borneol; succinato de dietilo; o-metilacetofenona; 4-terpineol; salicilato de metila; nicotinato de etila; antranilato de metilo; carvona; feniletil acetato; dietilglutarato; aldeído cinâmico; quinolina; acetato de cinamilo; β -ionona	Fruto	WILSON III et al., 1985; PINO; MARBOT; AGUERO, 2000

Tabela 2. Composição química de *Averrhoa bilimbi* L.

Classe	Substância química	Parte	Referência(s)
Ácidos orgânicos	Ácido oxálico	Fruto	JOSEPH; MENDONÇA, 1989
	Ácido gálico	Fruto	SINGH et al, 2012
Flavonoides	Crisantemina	Flores	GUNASEGARAN, 1992
	Miricetina;luteolina;apigenina	Fruto	MIEAN; MOHAMED, 2001
	Miricetina;quercetina;luteolina	Folhas	MIEAN; MOHAMED, 2001
Vitaminas	Vitamina C	Fruto	LIMA; MÉLO; LIMA, 2001; SINGH et al, 2012

Tabela 3. Propriedades farmacológicas de *Averrhoa carambola* L.

Ação farmacológica	Parte da planta	Referência(s)
Analgésica central e periférica	Fruto	DAS; AHMED, 2012b
Anti-hiperglicemiante	Folhas	PROVASI et al., 2001;
	Folhas (flavonoide isolado)	CAZAROLLI et al., 2009
Antihipertensor	Fruto	PADMAWINATA; HOYARANDA, 1980
Antimicrobiano	Fruto (fibras micronizadas)	HSU; CHIEN; CHAU, 2007
	Fruto	DAS, 2012; DAS; AHMED, 2012a
	Caule	SRIPANIDKULCHAI et al., 2002; MIA et al., 2007; DAS et al., 2013
Antiinflamatória	Folhas	CABRINI et al., 2011
	Caule	SRIPANIDKULCHAI et al., 2002
Antioxidante	Folhas	FERREIRA, 2004; MORESCO et al., 2012
	Fruto	SHUI; LEONG, 2004; SHUI; LEONG, 2006; DAS, 2012; SINGH et al, 2012; JAYAKUMAR; KANTHIMATHI, 2011
	Caule	DAS et al., 2013
Antitumoral (carcinoma hepatocelular humano HepG2)	Folhas	TADROS; SLEEM, 2004
Antitumoral (glioma humano U251)	Caule	TADROS; SLEEM, 2004
Citoprotetora contra úlcera	Folhas	GONÇALVES, 2006
Citotóxica	Folhas	FERREIRA, 2004
	Fruto	DAS; AHMED, 2012a
	Caule	MIA et al., 2007; DAS et al., 2013
Excretora de sódio, cloreto e de potássio	Caule	SRIPANIDKULCHAI et al., 2001
Hepatoprotetor	Fruto	AZEEM et al., 2010
	Caule	ESWARAIAH et al., 2013
Hipocolesterolemiante	Fruto (fibras)	CHAU; CHEN; WANG, 2004

Tabela 3. Propriedades farmacológicas de *Averrhoa carambola* L. (continuação)

Ação farmacológica	Parte da planta	Ação farmacológica
Hipoglicemiante	Folhas	PROVASI et al., 2005; FERREIRA et al. 2008; CAZAROLLI et al., 2012
	Fruto (fibras)	CHAU; CHEN; LIN, 2004
Hipotensor	Folhas	SONCINI et al., 2011
Inotrópico negativo	Folhas	VASCONCELOS et al., 2005
Radioprotetor	Folhas	KUMAR et al., 2014

Tabela 4. Propriedades farmacológicas de *Averrhoa bilimbi* L.

Ação farmacológica	Parte da planta	Ação farmacológica
Antiaterogênico	Folhas	PUSHPARAJ; TAN; TAN, 2000
Anticoagulante	Folhas, fruto	DAUD; HASHIM; SAMSULRIZAL, 2013
Antihipercolesterolêmica	Fruto	AMBILI; SUBRAMONIAM; NAGARAJAN, 2009
Antimicrobiana	Caule	SIDDIQUE et al., 2013
	Folhas	ZAKARIA et al. 2007; KARON et al., 2011; DAS et al., 2011
	Fruto	NORHANA et al., 2009; DAS et al., 2011; SUNDIS; BAHARUDDIN, 2012
Antioxidante	Fruto	ABAS et al., 2006; SINGH et al, 2012; CHOWDHURY et al., 2012
	Folhas	NAGMOTI et al. 2010
Citotóxica	Fruto	DAS et al., 2011; CHOWDHURY et al., 2012
	Folhas	DAS et al., 2011; KARON et al., 2011
Hepatoprotetora	Folhas	NAGMOTI et al. 2010
Hipoglicêmico	Folhas	PUSHPARAJ; TAN; TAN, 2000; PUSHPARAJ; TAN; TAN, 2001; TAN; TAN; PUSHPARAJ, 2005
Hipotrigliceridêmico	Folhas	PUSHPARAJ; TAN; TAN, 2000; TAN; TAN; PUSHPARAJ, 2005
Pediculicida	Fruto	RASSAMI; SOONWERA, 2013
Trombolítica	Caule	SIDDIQUE et al., 2013

3.2 Artigo a ser submetido à Revista de Ciências da Saúde

**ESTUDO DE PADRONIZAÇÃO DE EXTRATOS DE *Averrhoa carambola* L. NA
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS**
STANDARDIZATION STUDY OF *Averrhoa carambola* L. EXTRACTS IN
ANTIMICROBIAL MEDICINES RESEARCH AND DEVELOPMENT

Érico Brito Val¹, Denise Fernandes Coutinho Moraes²

¹ Aluno do Mestrado Saúde e Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA,
Brasil (e-mail para contato: ericobrito@hotmail.com)

² Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil

RESUMO

A indústria farmacêutica investe milhões de dólares na pesquisa de novos fármacos com ação antimicrobiana, que possam ser empregados para o desenvolvimento de novos medicamentos destacando-se aqueles oriundos de fontes naturais. A produção de qualquer medicamento exige o cumprimento de garantia de parâmetros de qualidade, segurança e eficácia, sendo imprescindível a avaliação de suas matérias-primas. Esse trabalho se propõe a fornecer dados para a padronização de extratos de *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae), conhecida popularmente como caramboleira, a partir de ensaios químicos e biológicos de atividade antimicrobiana, visando contribuir com o desenvolvimento de medicamentos eficazes. A ação antimicrobiana foi realizada frente a bactérias utilizando os métodos de microdiluição e difusão em ágar, técnica do poço. Amostra de folhas de *Averrhoa carambola* foi coletada na região de Matões no estado do Maranhão. As folhas foram, em seguida, secas, moídas e submetidas à obtenção de extratos hidroalcoólicos a partir de planejamento fatorial, tendo como variáveis diferentes métodos extrativos (maceração, percolação e aparelho de Soxhlet) e relações de hidromódulos (1:8, 1:12 e 1:16). Os extratos foram avaliados quanto ao rendimento, análise sensorial, constituintes químicos qualitativa e semi-quantitativamente, teor de polifenóis totais, teor de flavonoides e atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Os extratos apresentaram diferenças na cor, variações quantitativas dos constituintes químicos e no teor de flavonóides e polifenóis totais. Foi observado também diferenças na atividade antimicrobiana dos extratos nos dois métodos testados. A análise indicou que o extrato de percolação 1:8 apresentou melhores resultados tanto na composição química, quanto na ação biológica, dessa forma confirmando que as variáveis apreciadas influenciaram na composição dos extratos obtidos e, conseqüentemente, na ação biológica.

Palavras-chave: *Averrhoa carambola*, atividade antimicrobiana, padronização.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry invests millions of dollars on research of new pharmacs with antimicrobial activity, that can be used to develop new medicines, highlighting the ones from natural sources. To produce any kind of medicine is important to assure the quality, effectiveness and safe and in this process the raw material should be analyzed. . This study aims to provide data for the standardization of extracts from *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae), popularly known as star fruit, from chemical and biological assays of antimicrobial activity to contribute to produce safe medicines. The antimicrobial activity was performed with bacteria, using microdilution methods and diffusion in agar well technique. Sample leaves of *Averrhoa carambola* was collected in the region of Matões in Maranhão state. The leaves were dried, powdered and used to obtain hydroalcoholic extracts from factorial design with variables as different extractive methods (maceration, percolation and Soxhlet apparatus) and hydromodules (1:8, 1:12 and 1:16) . The extracts were evaluated for, qualitatively and semi-quantitatively chemical constituents, total polyphenol content, flavonoid content and antimicrobial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. The extracts presented differences in color, quantitative variations in the chemical constituents and content of flavonoids and phenolic compounds. I, it was also observed differences in antimicrobial activity of the extracts tested in the two methods. The extract obtained, by percolation and using hydromodule ratio of percolation 1:8 showed the more expressive results for chemical composition and biological activity, thereby confirming that the examined variables influenced the composition of the extracts and consequently in the results.

Keywords: *Averrhoa carambola*, antimicrobial activity, standardization

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas para fins medicinais tem histórico tão antigo quanto a própria humanidade, esses conhecimentos foram passados através de gerações formando um sistema médico denominado tradicional, e tem grande importância na atualidade tanto para uso em fitoterapia quanto para a descoberta de novos fármacos⁵. As propriedades farmacológicas das plantas tem relação direta com a presença de metabólitos, principalmente secundários, biologicamente ativos em sua composição²².

Considerando a problemática da resistência dos microorganismos aos medicamentos atualmente utilizados, a indústria farmacêutica vem investindo milhões de dólares anualmente na busca de novos compostos, principalmente de fontes naturais, que possam ser empregados na produção desses medicamentos²¹.

O Brasil possui a maior biodiversidade entre todos os países e uma grande diversidade étnica e cultural relacionada a importante conhecimento tradicional em plantas medicinais e seus usos. Isso constitui importante base para pesquisa e desenvolvimento em fitoterapia, o que atualmente é reconhecido e também estimulado pelo Brasil por intermédio de política própria, em cujas premissas inclui respeito aos princípios de segurança e eficácia na saúde pública, e abrange desde o uso caseiro das plantas medicinais, até a manipulação farmacêutica de medicamentos e a fabricação e uso de medicamentos industrializados¹.

A família Oxalidaceae é dividida em sete gêneros, entre eles o gênero *Averrhoa* com duas espécies de destaque, *Averrhoa carambola* L. (caramboleira) e *Averrhoa bilimbi* L. (limão-de-caiena), sendo a caramboleira considerada a espécie mais importante¹⁸. A caramboleira apresenta distribuição ampla, podendo ser encontrada facilmente no Brasil, tendo uso tradicional como estimulante do apetite, antiescorbútica, antitérmica, em dietas para emagrecimento e na diabetes¹⁷. Estudos foram realizados a partir de suas folhas, comprovando atividade hipoglicemiante⁸, antiinflamatória², antioxidante¹², além de pesquisas com caule e

fruto que demonstraram atividade antimicrobiana contra diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas^{9,11,23}. Estudos químicos, já realizados com diversas partes desta espécie, demonstraram composição variada, destacando-se os compostos fenólicos, como flavonoides e taninos, que parecem ser seu princípio ativo mais significativo^{12,25}.

Considerando o exposto o presente estudo se propõe a padronizar extratos das folhas de *Averrhoa carambola* L., a partir de ensaios químicos e biológicos, buscando contribuir no desenvolvimento de opções para o combate de microorganismos potencialmente perigosos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Amostra

A amostra das folhas de *Averrhoa carambola* foi coletada manualmente em Matões no estado do Maranhão, coordenadas geográficas de latitude sul 3°37'51" e longitude oeste 44°33'11", em abril de 2013, sendo secas em estufa sob temperatura constante de 40°C. Para confirmação da identificação botânica foi depositada exsicata no herbário Ático Seabra da UFMA, sob o número 1302. O material foi moído em moinho tipo faca, obtendo-se pó grosso (pó inferior a 1,7 mm e superior a 355 µm)⁷.

2.2 Obtenção dos extratos

Foram obtidos 9 extratos a partir de diferentes métodos de extração e relações de hidromódulo (droga:solvente). Como solvente foi utilizado álcool 70% (Quimex). Os métodos de extração foram maceração, percolação e aparelho de Soxhlet, cada um nos hidromódulos 1:8, 1:12 e 1:16 (massa/volume). Cada extrato foi elaborado a partir de 40 gramas da droga seca e moída, respectivamente maceração 1:8 (M 1:8), maceração 1:12 (M 1:12), maceração 1:16 (M 1:16), percolação 1:8 (P 1:8), percolação 1:12 (P 1:12), percolação 1:16 (P 1:16), aparelho de Soxhlet 1:8 (S 1:8), aparelho de Soxhlet 1:12 (S 1:12), aparelho de Soxhlet 1:16 (S 1:16). A maceração teve duração de 12 dias com agitação duas vezes ao dia, a percolação 3 dias e o aparelho de Soxhlet 1 dia. Os extratos foram avaliados sensorialmente

quanto a variações na coloração e por determinação do rendimento⁷. Uma parte dos extratos foi separado para as análises químicas e outra parte foi concentrada sob pressão reduzida em rotoevaporador para obtenção de resíduos secos para os testes de atividade antimicrobiana.

2.3 Análises Químicas

2.3.1 Avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos constituintes químicos

Os extratos hidroalcoólicos de *Averrhoa carambola* foram submetidos a métodos de avaliação qualitativos e semi-quantitativos dos constituintes químicos conforme Matos¹⁰ (2009), e os resultados expressos como fortemente positivo (+++), moderadamente positivo (++) , fracamente positivo (+), traço (s) e negativo (-).

2.3.2 Determinação dos polifenóis totais

Para os testes foi utilizado reagente de Folin-Ciocalteu e Na₂CO₃ a 20%, e a leitura executada com espectrofotômetro UV-Vis a 760 nm. Como padrão foi utilizado ácido gálico (Merck®) e os resultados expressos em porcentagem (%)²⁴.

2.3.3 Determinação dos flavonoides

Os testes foram realizados pelo método colorimétrico com solução metanólica de AlCl₃, e a leitura executada com espectrofotômetro UV-Vis a 425 nm. Como padrão foi utilizada Quercitina (Merck®) e os resultados expressos em porcentagem (%)²⁴.

2.4 Análise Estatística

Os teores de compostos fenólicos foram analisados com ANOVA, seguidos do Tukey ou Kruskal Wallis, seguido do Newman-Keuls, onde a normalidade foi testada com o Shapiro Wilk e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Todos os dados foram analisados pelo Programa Stata versão 12.0.

2.5 Avaliação da atividade antimicrobiana

Aproximadamente 375 mg de cada extrato seco foram ressuspensos com dimetilsulfóxido (DMSO) a 1%, para a concentração final de 125 mg/mL. Cada um dos

extratos preparados para teste foi filtrado com membrana filtrante de 0,22 μm (Millipore) e mantido em recipiente estéril sob temperatura aproximada de 4°C.

Foram utilizadas quatro cepas bacterianas, uma Gram-positiva e três Gram-negativas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). O crescimento e manutenção das bactérias se deu em ágar MacConkey (Difco) para as Gram-negativas e ágar Mueller-Hinton para a Gram-positiva. Para os testes foram utilizadas suspensões bacterianas em soro fisiológico estéril com turbidez correspondente a 0,5 na escala de McFarland¹⁴.

2.5.1 Difusão em ágar pela técnica do poço

Em uma placa de Petri contendo ágar Mueller-Hinton (Difco) com 4 mm de espessura, foram perfurados poços com 6 mm de diâmetro. Em seguida a suspensão bacteriana foi espalhada sobre a superfície com *swab* estéril. Em cada poço foi depositado 40 μL dos extratos a 125 mg/mL. Como controle negativo foi utilizado 40 μL de DMSO a 1%. Como controle positivo foi utilizado disco de 6 mm com antimicrobiano, penicilina para *Staphylococcus aureus*, tetraciclina para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. As placas permaneceram incubadas por 24h em estufa bacteriológica (Biopar) a 36°C \pm 1°C, após esse período, o diâmetro dos halos de inibição foram medidos com régua milimetrada¹⁵. Os testes foram feitos em duplicata e o resultado determinado pela média do diâmetro dos halos.

2.5.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) por Microdiluição

O meio de cultura utilizado foi caldo Mueller-Hinton (Difco). Os extratos em DMSO (subitem 2.4) foram diluídos para concentração inicial de 25 mg/mL. Diluições em série na proporção 1:2 foram executadas para obtenção de extratos em concentração variando de 25 mg/mL a até aproximadamente 0,8 mg/mL. Como controle positivo foi utilizado ciprofloxacino (5 mg/mL), DMSO foi utilizado como controle negativo. Cada um dos 96

poços continha 0,1 mL de cada diluição. Em seguida foi adicionado 1 μ L de um único tipo de bactéria (10^8 UFC/mL) em todos os poços. As microplacas foram então incubadas por 24h em estufa bacteriológica a $36^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}^3$. Após esse período foi adicionado resazurina em cada um dos poços, e nova incubação em estufa bacteriológica por pelo menos 1h, para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da CIM, onde a mudança de cor de azulado para rosado indicou crescimento bacteriano, e a permanência do azul a inibição desse crescimento¹⁹. Os testes foram feitos em duplicata, a menor concentração capaz de inibir o crescimento foi considerado como a CIM.

2.6 Padronização dos Extratos

Foi definido o melhor procedimento operacional padronizado de acordo com as variáveis empregadas neste estudo. A definição do extrato padronizado foi fundamentada nos ensaios químicos e biológicos.

RESULTADOS

Os extratos de maceração e percolação apresentaram cor acastanhada visivelmente mais intensa. O melhor rendimento foi do P 1:16 seguido nessa mesma ordem de M :16 e M 1:12 (tabela 1).

Tabela 1. Avaliação do rendimento (%) de extratos hidroalcoólicos de folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos em diferentes hidromódulos por maceração, percolação e aparelho de Soxhlet

EXTRATO HIDROALCÓOLICO/RELAÇÃO DE HIDROMÓDULO	RENDIMENTO TOTAL (%)
M 1:8	4,19
M 1:12	5,99
M 1:16	6,38
P 1:8	3,8
P 1:12	5,73
P 1:16	6,55
S 1:8	1,57
S 1:12	1,05
S 1:16	1,40

Extratos hidroalcoólicos de folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes métodos de extração e relações de hidromódulo, respectivamente maceração no hidromódulo 1:8 (M 1:8), 1:12 (M 1:12), 1:16 (M 1:16), percolação no hidromódulo 1:8 (P 1:8), 1:12 (P 1:12), 1:16 (P 1:16), aparelho de Soxhlet no hidromódulo 1:8 (S 1:8), 1:12 (S 1:12), 1:16 (S 1:16).

Na avaliação dos constituintes químicos de *Averrhoa carambola* foram detectados compostos fenólicos, heterosídeos cianogênicos, saponinas, taninos condensados, esteróides,

triterpenos, flavonas, xantonas, catequinas e flavononas e não foram detectados alcalóides, cumarinas, taninos hidrolisáveis, antocianidinas, antocianinas, chalconas, flavonóis e leucoantocianidinas (tabela 2)

Tabela 2. Avaliação qualitativa e semi-quantitativa dos constituintes químicos nos extratos hidroalcoólicos por diferentes tipos de extração e hidromódulo das folhas de *Averrhoa carambola* L.

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	PROCEDIMENTO EXTRATIVO/RELAÇÃO DE HIDROMÓDULO								
	MACERAÇÃO			PERCOLAÇÃO			SOXHLET		
	M1:8	M1:12	M1:16	P1:8	P1:12	P1:16	S1:8	S1:12	S1:16
alcalóides	-	-	-	-	-	-	-	-	-
compostos fenólicos	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
cumarinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
heterosídeos cianogênicos	+	s	s	-	-	-	-	-	-
saponinas	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
taninos condensados	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++
taninos hidrolisáveis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
esteróides	+	++	+	+	++	+	s	s	S
triterpenos	+	+	+	+	++	+	+	s	S
antocianinas e antocianidinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flavonas, flavonóis e xantonas	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+
chalconas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flavonóis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
leucoantocianidinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
catequinas	++	+	+++	++	++	+	-	-	-
flavononas	-	-	-	-	-	-	++	++	++

Extratos hidroalcoólicos de folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes métodos de extração e relações de hidromódulo, respectivamente maceração no hidromódulo 1:8 (M 1:8), 1:12 (M 1:12), 1:16 (M 1:16), percolação no hidromódulo 1:8 (P 1:8), 1:12 (P 1:12), 1:16 (P 1:16), aparelho de Soxhlet no hidromódulo 1:8 (S 1:8), 1:12 (S 1:12), 1:16 (S 1:16).

O teor de flavonoides de P 1:16 teve valor médio maior (tabela 3), porém não foi significativamente superior ao M 1:8, ressalta-se que a maceração não apresentou diferença significante de rendimento por hidromódulos diferentes. Para polifenóis S 1:8 teve concentração média maior, porém não significativamente superior ao P 1:16 e ao M 1:8 (tabela 3), adicionalmente percolação P 1:16 não foi o único melhor rendimento para esse método extrativo; S 1:8 e M 1:8 foram os melhores hidromódulos pra seus métodos extrativos e também os melhores para o hidromódulo 1:8.

Na técnica do poço os extratos não demonstraram atividade contra *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* na concentração testada, os melhores halos foram dos extratos de aparelho de Soxhlet contra *S. aureus* (12-14 mm); somente as frações P 1:8 e S 1:8 apresentaram atividade

contra *Escherichia coli*, destacou-se o S 1:8 como o melhor por apresentar os maiores halos inibitórios para ambas as espécies (tabela 4).

Tabela 3. Teor de polifenóis e flavonóides nos extratos hidroalcoólicos das folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes procedimentos extrativos e por diferentes relações de hidromódulo.

EXTRATOS HIDROALCOÓLICOS / RELAÇÕES DE HIDROMÓDULO	Flavonóides (%)		p valor	Polifenóis (%)		p valor
	Média	DP		Média	DP	
M 1:8	2,19	0,21	0,0098*	46,61	1,90	<0,0001#
M 1:12	1,74 a	0,04		34,47 a	2,97	
M 1:16	1,78 a	0,14		29,53 a	4,95	
P 1:8	1,25 a	0,12		40,37 a	1,46	
P 1:12	1,17 a	0,04		35,86 a	0,64	
P 1:16	2,51 A	0,02		41,86	2,32	
S 1:8	1,70 a	0,08		48,27 A	2,61	
S 1:12	1,03 a	0,04		35,15 a	3,37	
S 1:16	1,52 a	0,27		39,56 a	2,26	

DP-Desvio Padrão ; A>a ; *Kruskall-Wallis (Newman Keus); #Anova (Tukey). Extratos hidroalcoólicos de folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes métodos de extração e relações de hidromódulo, respectivamente maceração no hidromódulo 1:8 (M 1:8), 1:12 (M 1:12), 1:16 (M 1:16), percolação no hidromódulo 1:8 (P 1:8), 1:12 (P 1:12), 1:16 (P 1:16), aparelho de Soxhlet no hidromódulo 1:8 (S 1:8), 1:12 (S 1:12), 1:16 (S 1:16).

Na microdiluição, *S. aureus* e *P. aeruginosa* tiveram o crescimento inibido por todos os extratos, *E. coli* teve crescimento inibido somente na maior concentração de alguns dos extratos, a saber M 1:12, P 1:8, P 1:12 e S 1:12. Considerando todos os resultados destacou-se o P 1:8 com as melhores CIM nas três bactérias testadas (tabela 5).

Tabela 4. Diâmetro da zona de inibição (mm), por difusão em ágar, técnica do poço, de extratos de folhas de *Averrhoa carambola* L obtidos por planejamento fatorial à concentração de 125mg/mL.

Extratos	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 10031)
M 1:8	10	Negativo	Negativo	Negativo
M 1:12	9,5	Negativo	Negativo	Negativo
M 1:16	10	Negativo	Negativo	Negativo
P 1:8	11	11	Negativo	Negativo
P 1:12	11,5	Negativo	Negativo	Negativo
P 1:16	11,5	Negativo	Negativo	Negativo
S 1:8	14	11,5	Negativo	Negativo
S 1:12	12,5	Negativo	Negativo	Negativo
S 1:16	12	Negativo	Negativo	Negativo
C +	32*	22**	14,5**	28**
C -	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Extratos hidroalcoólicos de folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes métodos de extração e relações de hidromódulo, respectivamente maceração no hidromódulo 1:8 (M 1:8), 1:12 (M 1:12), 1:16 (M 1:16), percolação no hidromódulo 1:8 (P 1:8), 1:12 (P 1:12), 1:16 (P 1:16), aparelho de Soxhlet no hidromódulo 1:8 (S 1:8), 1:12 (S 1:12), 1:16 (S 1:16), rotoevapados e ressuspensos para a concentração de 125 mg/mL em DMSO a

1%. Controle positivo (C +): *penicilina, **tetraciclina; controle negativo (C -): DMSO 1%.

Tabela 5. CIM por microdiluição dos extratos de folhas de *Averrhoa carambola* L (concentração em mg/mL) obtidos por planejamento fatorial.

Extratos	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)
M 1:8	6,25	Negativo	6,25
M 1:12	6,25	25	6,25
M 1:16	6,25	Negativo	6,25
P 1:8	1,5625	25	3,125
P 1:12	3,125	25	6,25
P 1:16	6,25	Negativo	6,25
S 1:8	3,125	Negativo	6,25
S 1:12	3,125	25	12,5
S 1:16	3,125	Negativo	12,5

Extratos hidroalcoólicos de folhas de *Averrhoa carambola* L. obtidos por diferentes métodos de extração e relações de hidromódulo, respectivamente maceração no hidromódulo 1:8 (M 1:8), 1:12 (M 1:12), 1:16 (M 1:16), percolação no hidromódulo 1:8 (P 1:8), 1:12 (P 1:12), 1:16 (P 1:16), aparelho de Soxhlet no hidromódulo 1:8 (S 1:8), 1:12 (S 1:12), 1:16 (S 1:16), rotoevaporados e ressuspenso em DMSO a 1% para a concentração inicial de 25 mg/mL.

DISCUSSÃO

O maior rendimento extrativo de P 1:16 pode ser explicado devido a percolação ser um processo mais dinâmico que a maceração, que busca levar ao esgotamento da amostra vegetal²², no entanto o fato de M 1:16 e M 1:12 estarem entre os três melhores rendimentos (tabela 1) pode advir de uma boa solubilidade dos componentes extraídos no solvente hidroalcoólico, além do tempo elevado de extração.

Evidenciou-se na avaliação semi-quantitativa dos constituintes químicos que heterosídeos cianogênicos, saponinas, taninos condensados, esteróides, triterpenos, flavonas, flavonóis, xantonas, catequinas e flavononas apresentaram variações em decorrência do método extrativo e do hidromódulo escolhido (tabela 2). Destaca-se a detecção de componente tóxico, glicosídeos cianogênicos, em M 1:8, onde não encontramos relato anterior dessa classe na literatura para *A. carambola*. Todas as demais classes encontradas já foram mencionadas em estudos anteriores^{6,12,25}.

Os teores de flavonoides apresentaram resultados melhores com percolação no hidromódulo 1:16 e maceração no hidromódulo 1:8 (tabela 3). Quanto ao método de extração, isso pode ser explicado pelo tempo de extração ser maior nesses procedimentos⁴. A variável tempo na extração é considerada importante, pois pode determinar um rendimento maior ou pode determinar a deteriorização dos metabólitos, principalmente quando o solvente empregado é apenas água, que representa uma chance elevada de contaminação por fungos e bactérias, que levarão a mudança na composição química do extrato, com possíveis deteriorizações dos metabólitos ativos ou aumento de ação por um metabólito presentes nesses microorganismos. Para minimizar o risco de contaminação pelo método maceração, escolhemos como mistura de solvente etanol 70%. O etanol nessa concentração evita o crescimento de fungos e bactérias¹³. Os compostos fenólicos incluem os flavonóides, os taninos hidrolisáveis e condensados e várias outras classes de compostos, eles possuem diversificada atividade farmacológica, a exemplo de antioxidante e antimicrobiana²².

Os extratos testados demonstraram boa atividade antimicrobiana contra dois dos microorganismos testados, *S. aureus* e *P. aeruginosa* (tabelas 4 e 5), e em concentrações maiores é possível que todos demonstrassem atividade contra *E. coli*. Esses resultados mostram concordância com o encontrado anteriormente por Sripanidkulchai et al.²³ (2002) com testes usando extrato de caule de *A. carambola* e detectando CIM de 125 mg/mL para *E. coli* e *P. aeruginosa* e 15,62 mg/mL para *S. aureus*. Entretanto, as concentrações aqui testadas apresentaram CIM muito inferiores em relação a Sripanidkulchai et al.²³ (2002), isso pode estar relacionado a um teor mais elevado de taninos condensados, pois os taninos tem vários relatos na literatura de atividade antimicrobiana contra diversas bactérias e fungos, sendo essa atividade provavelmente devido suas propriedades físico-químicas^{20,22}, e/ou ainda devido a maior presença de outros metabólitos com atividade antimicrobiana.

Um dos maiores problemas na análise antimicrobiana de extratos é a falta de uniformidade nos resultados, a ponto de o mesmo autor encontrar resultados divergentes ao utilizar diferentes técnicas com a mesma amostra¹⁶, assim optamos por dois métodos diferentes, e conforme pode ser observado a técnica da microdiluição de modo geral demonstrou resultados mais expressivos que os apresentados pela difusão em ágar pela técnica do poço (tabelas 4 e 5), onde os halos de inibição apresentaram diâmetro pequeno (tabela 4), conforme encontrado por Mia et al.¹¹ (2007). Em função desta atividade, que está ao menos em parte relacionada aos taninos condensados, o seu alto peso molecular é uma limitação para a técnica de difusão, mais adequada a compostos de baixo ou médio tamanho molecular¹⁶, o que pode incorrer nos pequenos halos encontrados, enquanto um fator limitante para a microdiluição é a solubilidade¹⁶, que pode ser adequada no caso dos taninos presentes nas amostras, evidenciando-se os baixos valores de CIM. Em estudo com fibras do fruto da caramboleira, Hsu et al.⁹ (2008) encontraram uma aparente correlação positiva entre o conteúdo de taninos condensados e a atividade antimicrobiana detectada, o que possivelmente pode ocorrer também nas folhas, assim é provável que ao menos em parte os taninos condensados devem estar relacionados à atividade antimicrobiana aqui evidenciada.

Os extratos de maceração apresentaram os piores resultados de atividade antimicrobiana (tabelas 4 e 5), sem maiores destaques nesse quesito na comparação com os resultados dos outros métodos extrativos.

Os extratos de aparelho de Soxhlet apresentaram os maiores halos inibitórios na difusão em ágar pela técnica do poço. Considerando que também apresentaram os mais baixos rendimentos extrativos (tabela 1) e menores teores semi-quantitativos de taninos condensados (tabela 2), há indicativo de que a atividade antimicrobiana dos extratos de aparelho de Soxhlet possivelmente está mais relacionada a compostos de melhor difusão em ágar devido menor

tamanho molecular que os taninos condensados, como outros compostos fenólicos, e de fato S 1:8 se destacou em conteúdo de polifenóis (tabela 3).

Para os métodos extrativos de percolação e aparelho de Soxhlet o hidromódulo 1:8 apresentou melhor atividade antimicrobiana em comparação com os demais, possivelmente indicando uma maior seletividade na extração (tabelas 4 e 5).

Embora S 1:8 tenha apresentado maior conteúdo de polifenóis e de flavonóides, P 1:8 apresenta melhores resultados de atividade antimicrobiana pelo método que se mostrou mais sensível (tabela 5), e ainda melhor rendimento e desempenho semi-quantitativo, sendo portanto P 1:8 considerado o extrato padronizado para atividade antibacteriana das folhas de *A. carambola*.

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que os extratos de folhas de *Averrhoa carambola* apresentaram atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, com *S. aureus* sendo a mais sensível. Foi observado ainda que o método de extração e o hidromódulo escolhido interferem no resultado final dos extratos, afetando seu rendimento, os teores de componentes obtidos e a atividade antimicrobiana destes.

Considerando as variáveis empregadas o extrato de percolação 1:8 se mostrou mais promissor que os demais extratos e hidromódulos testados, para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- 2 Cabrini DA, Moresco HH, Imazu P, Silva CD, Pietroviski EF, Gasparin DA, Mendes B, Prudente AS, Pizzolatti MG, Brighente IMC, Otuki MF. Analysis of the Potential Topical Anti-Inflammatory Activity of *Averrhoa carambola* L. in Mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, vol. 2011, ID 908059, 2011, 7 páginas.
- 3 Collins CH, Lyne PM, Grange JM, Falkinham III JO. Microbiological Methods. 8a ed. Londres: Arnold; 2004.

- 4 Correia CC. Padronização e otimização das condições de extração de *Peumus boldus* [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP; 2006.
- 5 Coutinho DF, Travassos LMA, Amaral FMM do. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas em comunidades indígenas no Estado do Maranhão - Brasil. *Visão Acadêmica* 2002; 3(1).
- 6 Das S. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Green and Ripe Fruits of *Averrhoa carambola* Linn. and *Zizyphus mauritiana* Lam. *Asian J Pharm Clin Res* 2012; 5(3):102-5.
- 7 Brasil. Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, volume 1. [citado 2014 jul 03]. Disponível: URL: <http://www.anvisa.gov.br>
- 8 Gonçalves ST. Avaliação da atividade biológica do extrato bruto de *Averrhoa carambola* L. (Oxalidacea)/Evaluation of the biological activity of the crude extract of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidacea) [Dissertação de Mestrado]. Maringá: Universidade Estadual de Maringá; 2003.
- 9 Hsu PK, Chien PJ, Chau CF. An exploitation of the antimicrobial potential of a fruit insoluble fibre by micronization. *European Food Research and Technology* 2007; 225:199-204.
- 10 Matos FJA. Introdução à Fitoquímica Experimental. 3. Ed. Fortaleza:Universidade Federal do Ceará, 2009.
- 11 Mia M, Rahman MS, Begum K, Begum B, Rashid MA. Phytochemical and Biological Studies of *Averrhoa carambola*. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007. 6(2): 125-128.
- 12 Moresco HH, Queiroz GS, Pizzolatti MG, Brighente IMC. Chemical constituents and evaluation of the toxic and antioxidant activities of *Averrhoa carambola* leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2012; 22(2): 319-324.
- 13 Moriya T, Módena JLP. Assepsia e Antissepsia: Técnicas de Esterilização. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2008; 41(3):265-73.
- 14 NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Publication of M7-A6 NCCLS, Wayne 2003; 23(2).
- 15 Perez C, Pauli M, Bazerque P. An antibiotic assay by the agar well diffusion method. *Acta Biologica et Medicine Experimentalis* 1990; 15: 113-115.
- 16 Ríos JL, Recio MC. Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2005, 100(1-2):80-84.
- 17 Rodrigues R, Pozzobon A, Hoerlle J, Rempel C, Périco E. Evaluation of glycemic profile of patients with diabetes mellitus type 2 with or without administration of *Averrhoa carambola* infusion. *Scientia Medica* 2010; 20(2):161-165.
- 18 Narain N, Bora PS, Holschuh HJ, Vasconcelos, MAS. Physical and Chemical Composition of Carambola Fruit (*Averrhoa carambola* L.) at Three Stages of Maturity. *Cienc. Tecnol. Aliment.* 2001; 3(3):144-148.
- 19 Sarker SD, Nahar L, Kumarasamy Y. Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals. *Methods* 2007;42(4):321–324.
- 20 Scalbert A. Antimicrobial Properties of Tannins. *Phytochemistry* 1991, 30(12):3875-3883.
- 21 Silva NCC. Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas. Dissertação de mestrado – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.
- 22 Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP de, Mentz LA; Petrovick PR. Farmacognosia da planta ao medicamento. 6a ed. Porto Alegre:Editora da UFRGS, Florianópolis: Editora da UFSC; 2007.

- 23 Sripanidkulchai B, Tattawasart U, Laupattarakasem P, Wongpanich V. Anti-inflammatory and Bactericidal Properties of Selected Indigenous Medicinal Plants Used for Dysuria. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 26(1-2):33-38.
- 24 Trabelsi Filho FA, Andrade KCS, Silva EC, Castro ATO, Batista MCA, Ribeiro MNS, Amaral FMM. Estudo de Padronização de Extratos de *Anacardium occidentale* L. na Pesquisa e desenvolvimento de Fitoterápicos Giardicidas. *Cadernos de Pesquisa* 2013; 20(especial):7-15.
- 25 Vasconcelos CML, Araújo MS, Silva BA, Conde-Garcia EA. Negative inotropic and chronotropic effects on the guinea pig atrium of extracts obtained from *Averrhoa carambola* L. leaves. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2005; 38:1113-1122.

4 CONCLUSÃO

As duas espécies do gênero *Averrhoa*, *A. carambola* e *A. bilimbi* tem importante potencial econômico e largo uso popular, porém apresentam riscos em seu consumo indiscriminado, uma vez que ambas as espécies podem ocasionar nefropatia oxálica, devendo-se evitar grande consumo de frutos e sucos. O fruto de *A. carambola* possui importante componente neurotóxico sendo contraindicado a nefropatas em qualquer estágio da doença. *A. carambola* também pode interferir na farmacocinética de drogas pela inibição de enzimas do citocromo P450.

Foi observada a existência de variedades químicas de *A. carambola*, que é a espécie mais estudada. Dentre os compostos isolados, os flavonoides já tiveram ações comprovadas como antihiperlipidêmica e hipoglicêmica. Quanto aos aspectos botânicos, há necessidade de estudos de microscopia de *A. bilimbi*. Ambas as espécies possuem importante potencial econômico e mercadológico para desenvolvimento de produtos farmacêuticos e alimentícios, especialmente *A. carambola*.

Na parte experimental evidenciamos que os extratos de folhas de *A. carambola* apresentaram atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, com *S. aureus* sendo a mais sensível. Foi observado que o método de extração e o hidromódulo escolhido interferem no resultado final dos extratos, afetando seu rendimento, os teores de componentes obtidos e a atividade antimicrobiana destes.

Considerando as variáveis empregadas o extrato de percolação 1:8 se mostrou mais promissor que os demais extratos e hidromódulos testados, para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M.C.; FIASCHI, P. Oxalidaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/flora_dobrasil/FB20220>. Acesso em: 06 Ago. 2014.
- BASTOS, D.C. A cultura da carambola. Revista Brasileira de Fruticultura, v. 26, n. 2, 2004.
- BOSQUEIRO, A.L.D. Metabólitos Secundários em Plantas. Ciência & Educação, v. 2, 1996, p. 91-6.
- COUTINHO, D.F.; TRAVASSOS, L.M.A.; AMARAL, F.M.M. do. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas em comunidades indígenas no Estado do Maranhão - Brasil. Visão Acadêmica, Curitiba, v.3, n.1, jan-jun. 2002.
- DAS, S. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Green and Ripe Fruits of *Averrhoa carambola* Linn. and *Zizyphus mauritiana* Lam. Asian J Pharm Clin Res, v. 5, n. 3, 2012, p. 102-5.
- DELBONE, C.A.C.; LANDO, R.L. Importância Ecológica e Evolutiva dos Principais Grupos de Metabólitos Secundários nas Espécies Vegetais. In: X CONGRESSO DE EDUCAÇÃO DO NORTE PIONEIRO, 2010, Jacarezinho, Paraná. Anais. .. Jacarezinho: UENP - Universidade Estadual do Norte do Paraná, 2010. p. 396-404.
- ELLIOTT, S.; BRIMACOMBE, J. The Medicinal Plants of Gunung Leuser National Park, Indonesia. Journal of Ethnopharmacology, v. 19, 1987, p. 285-317.
- GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas Mediciniais: Fatores de Influência no Conteúdo de Metabólitos Secundários. Quim. Nova, V. 30, N. 2, 2007, p. 374-81.
- KARON, B. et al. Preliminary Antimicrobial, Cytotoxic and Chemical Investigations of *Averrhoa bilimbi* Linn. and *Zizyphus mauritiana* Lam. Bangladesh Pharmaceutical Journal, v. 14, n. 2, 2011.
- KHARE, C.P. Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary. New York: Springer. 2007. p. 74-5.
- KIRTIKAR, K.R.; BASU, B.D. Indian Medicinal Plants. Allahabad: Sudhindra Nath Basu, 1918.
- MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA JR, V.F. Plantas Mediciniais: A Necessidade de Estudos Multidisciplinares. Quim. Nova, V. 25, N. 3, 2002, p. 429-38.
- MATOS, F.J.A. Plantas Mediciniais: Guia de Seleção e Emprego de Plantas Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil. 3. Ed. Fortaleza: UFC Edições, 2007. 394p.

MORESCO, H.H.; QUEIROZ, G.S.; PIZZOLATTI, M.G.; BRIGHENTE, I.M.C.; Chemical constituents and evaluation of the toxic and antioxidant activities of *Averrhoa carambola* leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22, n. 2, 2012, p. 319-24.

MORTON, J. *Fruits of warm climates*. Miami: Julia F. Morton, 1987. p.128-129.

NIKOLAOU, P.; et al. Accidental Poisoning after Ingestion of “Aphrodisiac” Berries: Diagnosis by Analytical Toxicology. *J Emerg Med*, v. 42, n. 6, 2012, p. 662-5.

PEREZ, C.; PAULI, M.; BAZERQUE, P. An antibiotic assay by the agar well diffusion method. *Acta Biologicae et Medicine Experimentalis*, v. 15, 1990, p. 113-5.

QUATTROCCHI, U.F.L.S. *CRC World Dictionary of Medicinal and Poisonous Plants: Common Names, Scientific Names, Eponyms, Synonyms and Etymology*. Boca Raton: CRC Press, 2012.

RIBEIRO, W.S. Caracterização Pós-Colheita do Limão Cayne (*Averrhoa Bilimbi* L.), Armazenado em Atmosfera Modificada. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais*, v.12, n.2, 2010, p.133-9.

SAÚCO, V.G.; MENINI, U.G.; TINDALL, H.G. *Carambola cultivation*. *FAO Plant Production and Protection Paper*, n. 108 - Rome: FAO, 1993. 74p.

SELVAM, V. *Trees and shrubs of the Maldives*. *FAO Regional Office for Asia and the Pacific*. 1. Ed. - Bangkok: Thammasa Press Co.,Ltd., 2007.

SIDDIQUE K.I.; et al. Phytochemical screenings, thrombolytic activity and antimicrobial properties of the bark extracts of *Averrhoa bilimbi*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, V. 3, n. 3, 2013, p. 94-6.

SILVA, N. C. C. *Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas*. Dissertação de mestrado – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.

SIMOES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P de.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6. Ed. – Porto Alegre: Editora da UFRGS, Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. 1104p.

SOFOS, J.N.; BEUCHAT, L.R.; DAVIDSON, P.M.; JOHNSON E.A. Naturally Occurring Antimicrobials in Food. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, n. 28, 1998, p. 71-2.

THE PLANT LIST. Version 1. 2010. Disponível em: <<http://www.theplantlist.org/>> Acesso em: 10 jan. 2014, 12:01:25.

VASCONCELOS, C.M.L.; et al. Negative inotropic and chronotropic effects on the guinea pig atrium of extracts obtained from *Averrhoa carambola* L. leaves. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 38, 2005.