

Francielly de J. Sousa¹ | Patrícia P. Rodrigues² | Daniela B. M. Barbosa³ | Letícia F. L. Barros⁴

ABORDAGEM FITOQUÍMICA, FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA DA *RUTA GRAVEOLENS*

PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ACTIONS OF *RUTA GRAVEOLENS* AND ITS MAIN CHEMICAL CONSTITUENTS

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS DE *RUTA GRAVEOLENS*. Y SUS PRINCIPALES CONSTITUYENTES QUÍMICOS

RESUMO

A *Ruta graveolens*, conhecida como arruda é uma planta oriunda da região do Mediterrâneo usada para fins terapêuticos pela população desde a antiguidade em diferentes partes do mundo. A pesquisa teve como objetivo descrever as características botânicas, os principais constituintes químicos, as ações farmacológicas e os efeitos tóxicos da *Ruta graveolens*. A partir disso realizou-se uma revisão bibliográfica narrativa, baseada em registros disponíveis nas bases de dados da *Scientific Electronic Library Online*, *United States National Library of Medicine*, Biblioteca Virtual em Saúde, *Google Scholar*, documentos oficiais do Ministério da Saúde, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Farmacopeia Brasileira publicados entre os anos de 2011 a 2021. Os resultados obtidos mostraram que a *Ruta graveolens* possui compostos químicos importantes como cumarinas, flavonoides, alcaloides, triterpenos, ácidos fenólicos e óleos essenciais, que são responsáveis por sua ampla aplicabilidade terapêutica popular. Os estudos farmacológicos apontados comprovaram sua ação anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária, repelente, cicatrizante, estimulante do Sistema Nervoso Central e como contraceptiva. No entanto, efeitos de intoxicação relacionados ao seu consumo já foram relatados, sendo ainda contraindicada para gestantes, pois pode levar a complicações na gestação e causar o aborto, além disso, o contato da arruda com a pele junto a exposição solar pode resultar em uma fotodermatite. Pode-se concluir que a *Ruta graveolens* apresenta uma variedade de atividades farmacológicas promissora. No entanto, é crucial utilizar essa planta com cautela e sob orientação adequada, dado que seu uso pode acarretar efeitos tóxicos, como bradicardia, alteração renal, distúrbios da coagulação e aborto.

Palavras-chave: Arruda. Estudos farmacológicos. Estudos fitoquímicos.

ABSTRACT

Ruta graveolens, known as rue, is a plant from the Mediterranean region used for therapeutic purposes by the population since ancient times in different parts of the world. The research aimed to describe the botanical characteristics, main chemical constituents, pharmacological actions and toxic effects of *Ruta graveolens*. From this, a narrative bibliographic review was carried out, based on records available in the databases of the Scientific Electronic Library Online, United States National Library of Medicine, Virtual Health Library, Google Scholar, official documents from the Ministry of Health, the National Agency of Health Surveillance and Brazilian Pharmacopoeia published between the years 2011 to 2021. The results found demonstrated that *Ruta graveolens* has important chemical compounds such as coumarins, flavonoids, alkaloids, triterpenes, phenolic acids and essential oils, which are responsible for its wide popular therapeutic applicability. The pharmacological studies highlighted have proven its anti-inflammatory, analgesic, antifungal, antimicrobial, antiparasitic, repellent, healing, Central Nervous System stimulating and contraceptive effects. However, the effects of intoxication related to its consumption have already been reported, and are still contraindicated for pregnant women, as they can lead to complications during pregnancy and cause miscarriage. Furthermore, rue contact with the skin along with sun exposure can result in a photodermatitis. We can conclude that *Ruta graveolens* presents a variety of promising pharmacological activities. However, it is crucial to use this plant with caution and under appropriate guidance, as its use can lead to toxic effects, such as bradycardia, kidney damage, coagulation disorders and miscarriage.

Keywords: Rue. Pharmacological studies. Phytochemical studies.

RESUMEN

La *ruta graveolens*, conocida como ruda, es una planta procedente de la región mediterránea utilizada con fines terapéuticos por la población desde la antigüedad en diferentes partes del mundo. La investigación tuvo como objetivo describir las características botánicas, principales constituyentes químicos, acciones farmacológicas y efectos tóxicos de *Ruta graveolens*. A partir de esto se realizó una revisión bibliográfica narrativa, basada en registros disponibles en las bases de datos de la Scientific Electronic Library Online, United States National Library of Medicine, Virtual Health Library, Google Scholar, documentos oficiales del Ministerio de Salud, la Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud y Farmacopea Brasileña publicados entre los años 2011 a 2021. Los resultados encontrados demostraron que *Ruta graveolens* posee importantes compuestos químicos como cumarinas, flavonoides, alcaloides, triterpenos, ácidos fenólicos y aceites esenciales, que son responsables de su amplia aplicabilidad terapéutica popular. Los estudios farmacológicos destacados han demostrado sus efectos antiinflamatorios, analgésicos, antifúngicos, antimicrobianos, antiparasitarios, repelentes, cicatrizantes, estimulantes del Sistema Nervioso Central y anticonceptivos. Sin embargo, ya se han reportado efectos de intoxicación relacionados con su consumo, y aún están contraindicados para mujeres embarazadas, ya que pueden provocar complicaciones durante el embarazo y provocar abortos espontáneos. Además, el contacto de la piel con la exposición al sol puede provocar fotodermatitis. Podemos concluir que *Ruta graveolens* presenta una variedad de actividades farmacológicas prometedoras. Sin embargo, es fundamental utilizar esta planta con precaución y bajo la orientación adecuada, ya que su uso puede provocar efectos tóxicos, como bradicardia, daño renal, trastornos de la coagulación y abortos espontáneos.

Palabras clave: Calle. Estudios farmacológicos. Estudios fitoquímicos.

1 – INTRODUÇÃO

O uso de plantas para fins terapêuticos é uma das práticas mais antigas da humanidade sendo usadas desde as primeiras civilizações, que tiveram a percepção de que algumas plantas possuíam princípios ativos que quando utilizadas no combate a doenças revelariam, portanto, os seus poderes curativos. Por muito tempo as plantas medicinais foram a principal base para o tratamento de diferentes doenças enfrentadas pela população (BADKE et al., 2011).

Em regiões tropicais e em países economicamente subdesenvolvidos as plantas medicinais seguem sendo o principal recurso terapêutico utilizado (CARDOSO, OLIVEIRA e CARDOSO, 2019). Estima-se que em torno de 80% da população mundial utiliza algum tipo de planta medicinal, ou preparações feitas a partir delas nos cuidados primários a saúde (BRASIL, 2015a).

Além do uso popular, as plantas medicinais possuem a maior contribuição para desenvolvimento de fitoterápicos e para o estudo de novos fármacos (BRASIL, 2012). Conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) n° 26, de 13 de maio de 2014, uma planta medicinal pode ser definida como qualquer ‘espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos’.

O Brasil detém a maior parcela vegetal do mundo e possui forte tradição na utilização de plantas medicinais, essas plantas são usadas como matéria prima para fitoterápicos e outros medicamentos, além disso, também são usadas em preparações caseiras na medicina popular. Junto a isso, o país possui uma rica diversidade cultural, étnica e socioeconômica o que deu origem a um acúmulo de conhecimento sobre o uso e manejo dessas plantas, que foram transmitidos ao longo das gerações (LIMA-SARAIVA et al., 2015; BRASIL, 2016).

Uma planta de ampla utilização no Brasil e em outros países é a *Ruta graveolens*, conhecida popularmente como arruda, faz parte da família Rutacea, é usada desde a antiguidade como erva medicinal, na culinária e em rituais religiosos, sendo considerada por muitas comunidades como uma planta ‘mágica’ (ORLANDA, 2011; MANCUSO et al., 2015; ALMEIDA e SILVEIRA, 2019). A arruda é um arbusto perene, que se adaptou bem em diferentes tipos de solo. É originária da região do Mediterrâneo, porém se distribuiu e hoje pode ser encontrada em diferentes partes do mundo (COLUCCI-D’AMATO e CIMAGLIA, 2020).

A *Ruta graveolens* é fonte de componentes químicos importantes como cumarinas, flavonoides, alcaloides, triterpenos, ácidos fenólicos e óleos essenciais (SAMPAIO, 2012). Esses compostos bioativos são eficazes para uma série de doenças tratadas na medicina popular como doenças reumáticas, dores intensas, problemas oculares, dermatites, cólicas abdominais, insônia, ansiedade, problemas renais, nervosismo, distúrbios menstruais e câimbras, além disso, também é usada como contraceptiva e abortiva (ORLANDA, 2011; COLUCCI-D’AMATO e CIMAGLIA, 2020).

Na literatura são encontradas comprovações sobre suas ações farmacológicas como: anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária, cicatrizante e estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC) (ORLANDA, 2011; PISTORE et al., 2014; CUNHA et al., 2015; ORLANDA e NASCIMENTO, 2015; ALBUQUERQUE, 2019; ASGHARIAN et al., 2020; DONADU et al., 2021). No entanto, assim como outras plantas medicinais, o efeito tóxico da arruda também já foi reconhecido cientificamente. Estudos realizados com o óleo essencial e extrato aquoso, administrados por via oral, têm evidenciado esses efeitos (BOCHNER et al., 2012; SERRANO-GALLARDO et al., 2013; MIKULSK et al., 2017). Santos e Arruda (2018), ao avaliarem a toxicidade da *Ruta graveolens* por meio do teste de *Artemia salina* com um extrato aquoso de arruda, determinaram a concentração letal do extrato em 1,5 g/L-1.

A toxicidade da *Ruta graveolens* pode ser atribuída a vários metabólitos secundários presentes em sua composição, incluindo alcaloides, flavonoides e cumarinas. A utilização dos extratos vegetais e dos óleos essenciais podem ser prejudiciais quando consumidos em grandes quantidades ou quando em contato direto com a pele, podendo causar irritação, sensibilidade aumentada à luz solar (fotossensibilidade) (BOCHNER et al., 2012; MIKULSK et al., 2017; SILVA e SANTANA, 2018).

A arruda também pode apresentar efeito teratogênico e abortivo, sendo contraindicada para grávidas e lactantes (BOCHNER et al., 2012). O consumo de altas doses da *Ruta graveolens* pode levar a efeitos indesejáveis no organismo como: bradicardia, falência renal aguda, hipercalcemia, distúrbios da coagulação e ao aborto (MIKULSK et al., 2017). Também apresenta compostos fotossensibilizantes, como os psoralenos, que em contato com a pele junto à exposição solar pode resultar em uma fotodermatite (BRAVO e BALASSIANO, 2014; MANCUSO et al., 2015).

Diante disso o presente estudo teve como objetivos apresentar as características botânicas da arruda, identificar seus principais constituintes químicos, relatar suas formas usuais e terapêuticas pela população, descrever as ações farmacológicas, as possíveis ações tóxicas e as contraindicações da *Ruta graveolens*.

2 – MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica narrativa a respeito dos estudos fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos da *Ruta graveolens*. O trabalho foi baseado em registros disponíveis nas bases de dados devidamente registrados através de bancos como: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *United States National Library of Medicine* (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Google Scholar* e documentos oficiais do Ministério da Saúde (MS), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Farmacopeia Brasileira.

Nos sites de pesquisa mencionados foi utilizada a palavra-chave Arruda combinada com o operador booleano AND com as outras palavras-chave Estudos farmacológicos, Estudos fitoquímicos, Estudos toxicológicos e *Ruta graveolens*.

A pesquisa à base de dados foi realizada no período de setembro a outubro de 2021. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos em duplicata, artigos que não estavam disponíveis na íntegra e artigos não disponíveis de forma gratuita. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que em seu conteúdo abordasse as características botânicas da *Ruta graveolens*, estudos fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos, nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos 2011 a 2021. Assim obteve-se 395 artigos, devido aos critérios de exclusão restaram 153 artigos. Após ser feita a leitura na íntegra de forma criteriosa permaneceram 43 artigos, 5 documentos oficiais, 2 teses de doutorado e 1 dissertação de mestrado.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Características botânicas da *Ruta graveolens*

A espécie *Ruta graveolens* é conhecida popularmente por diferentes nomes: arruda, arruda-fedorenta, arruda-doméstica, arruda-dos-jardins, ruta-de-cheiro-forte, arruda-fedida e ruda. A arruda faz parte da classe Dicotyledoneae, ordem Rutales e família Rutaceae, mesma família de frutas cítricas como a lima (*Citrus aurantifolia*), o limão (*Citrus limon*) e a toranja (*Citrus paradisi*) (AURNHEIMER et al., 2012; BRAVO e BALASSIANO, 2014; ALMEIDA e SILVEIRA, 2019).

A arruda é uma planta perene capaz de se desenvolver em diferentes tipos de solos, se adaptou bem a climas temperado, tropical e subtropical. É nativa da região do Mediterrâneo, porém se difundiu e pode ser encontrada em diferentes partes do mundo como: em países da África, Europa, América, Ásia (China, Japão e Índia) e na Austrália (ALMEIDA e SILVEIRA, 2019; COLUCCI-D'AMATO e CIMAGLIA, 2020).

É considerada um arbusto perenifólio, possui muitos talos de 60 cm, bastante ramificados e finos. Suas folhas possuem o comprimento de 12 mm a 15 mm, alternadas com pecíolos compridos e bastante

divididos, as folhas superiores são pinadas, com contorno triangular, são de cor azul esverdeado, obtusocrenadas, subcoriáceas e seus folíolos são oblongos com terminais trasovados. Suas flores são amarelas, em corimbos terminais, sobrepostas em pedúnculos subdivididos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2011).

Seu caule é delgado, liso e verde e pode atingir até um metro de altura e os seus frutos são secos duros e arredondados com 4-5 lóbulos embotados na parte superior (KANNAN e BABU, 2012). Em todas as partes da planta são encontrados vários pontos transparentes, as folhas cobertas por pequenas glândulas que contêm um óleo com odor balsâmico característico, com aroma forte, fétido e ativo devido ao óleo essencial que apresenta sabor amargo e bastante espesso (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2011; ORLANDA, 2011).

3.2 Formas usuais e terapêutica da *Ruta graveolens* pela população

A *Ruta graveolens* é usada a séculos devido as suas propriedades terapêuticas, no entanto, na Grécia antiga também tinha um ponto forte, servia para o combate de 'forças do mal'. Em Roma as mulheres tinham o costume de andar com um ramo da planta na mão a fim de afastar males. Na idade média seus ramos eram usados para proteção contra feiticeiras, e em missas solenes era usada para respingar água benta em fiéis (BRASIL, 2015b).

A arruda é considerada popularmente como uma erva 'mágica', pois além de ser usada na medicina popular, também faz parte desde a antiguidade de credices populares, como rituais de proteção, feitos principalmente em crianças, contra mau olhado (ORLANDA, 2011). Também está presente em rituais de catimbó, pajelanças e na umbanda, sendo usada ainda em incensos, cânticos para defumação, em banhos para afastar má sorte e olho gordo e em banhos de cheiro para purificação e defesa (ALMEIDA, 2011).

É comum a arruda ser encontrada em preparações populares conhecidas como 'garrafadas', nessas bebidas a arruda é misturada a outras ervas e macerada em vinho ou cachaça. As garrafadas são usadas para eliminar restos placentários no pós-parto, oferecidas aos visitantes de recém-nascidos como ritual para dar sorte e boas-vindas, além de algumas preparações serem usadas para aumentar a menstruação, geralmente com a finalidade abortiva (ALMEIDA, 2011).

Na gastronomia a arruda é usada devido a seu aroma típico e sabor amargo das partes aéreas, principalmente para aromatizar algumas preparações de alimentos como carnes e ovos e no preparo de bebidas alcoólicas tradicionais de países como a Itália e Croácia (MANCUSO et al., 2015). Suas folhas amargas são um tempero tradicional nos países Mediterrâneos, usadas para dar sabor a carnes, peixes, saladas e pratos com ovos e queijo. Na Etiópia as folhas frescas são usadas para dar sabor ao café, também são usadas como aperitivo em bebidas alcoólicas devido ao sabor muito amargo (PERERA, KARUNARATNE e CHINTHAKA, 2017).

Os extratos e o óleo essencial da *Ruta graveolens* também são aplicados na agricultura, sendo usados na proteção de plantações por apresentar atividades fungicidas e fitotóxicas. O óleo essencial da *Ruta graveolens* possui ação repelente contra vários insetos patógenos de plantas. O constituinte 2-undecanona, presente no óleo essencial apresenta atividade repelente e tem sido amplamente descrito, por atuar contra insetos, ratazanas e anfíbios (MANCUSO et al., 2015).

Na medicina popular a arruda apresenta efeitos terapêuticos para uma extensa lista de doença, tais como: insônia, ansiedade, dores de cabeça, nervosismo, cólicas abdominais, problemas renais, inflamações na pele, dor de dente, dor de ouvido, doenças reumáticas, dores intensas, problemas oculares, desordens menstruais, esclerose múltipla, câimbras, atua ainda como anticoncepcional, vermífugo e emenagoga (ALMEIDA, 2011; ORLANDA, 2011; COLUCCI-D'AMATO e CIMAGLIA, 2020).

A administração da arruda pode ser feita de diferentes formas como por meio da planta fresca, infusão, decocção, pó, óleo, banho da infusão, maceração, sumo e uso tópico (RODRIGUES e ANDRADE, 2014; MESSIAS et al., 2015; SOUZA et al., 2016; COLUCCI-D'AMATO e CIMAGLIA, 2020). Na África do Sul a arruda é colocada amassada dentro de dentes ocos e nos ouvidos para alívio de dores. Na Índia é usada para tratar asma cardíaca, icterícia e diarreia infantil. Na Província Central do Sri Lanka as folhas são batidas

com sal e colocadas em locais de picada de escorpião (PERERA, KARUNARATNE e CHINTHAKA, 2017). Segundo a medicina tradicional Iraniana a decoção da planta consumida por homens, antes da relação sexual pode atuar como anticoncepcional (HALVAEI, ROODSARI e HARAT, 2012).

Messias et al. (2015), mencionaram a arruda em um levantamento feito sobre o uso de plantas medicinais em uma área urbana de Ouro Preto - Minas Gerais, o estudo mostrou que a folha da arruda por meio da maceração ou infusão é indicada pela população local para tratar amenorreia, atua como carminativo, antiespasmódico, contra nevralgias, para tratamento de vermes, antirreumática, além de uso tópico contra conjuntivite, anti-inflamatório de feridas da pele, tratamento de escabiose e em banhos contra mau olhado e descarrego.

Meyer, Quadros e Zeni (2012), mostraram em um estudo feito com espécies vegetais utilizadas para fins medicinais por uma comunidade rural no município de Ascurra - Santa Catarina, que a arruda é utilizada pela população local para tratar dores, friagem e como abortiva, através da decoção de suas folhas. Um estudo feito por Ferreira, Pasa e Nunez (2020) em uma comunidade no município de Santo Antônio de Leverger - Mato Grosso, mostrou que a infusão das folhas da arruda é usada pela população do local para tratar dores de cabeça.

Conforme Souza et al. (2016), mencionaram em seu trabalho feito em Jataí - Goiás, com plantas medicinais referenciadas por raizeiros do local, a *Ruta graveolens* é indicada para tratar cólicas menstruais, menstruação difícil e dolorosa e inflamações dos olhos por meio do banho da infusão do ramo inteiro da planta. Segundo relatado no trabalho de Silva et al. (2020), realizado em comunidades tradicionais da região do litoral do Paraná a infusão da *Ruta graveolens* é usada no combate de piolhos, como repelente, para lavar feridas infecciosas e como abortiva.

Rodrigues e Andrade (2014), avaliaram o conhecimento, usos, obtenção e as indicações terapêuticas de plantas usadas em uma comunidade localizada no município de Abreu e Lima - Pernambuco, sendo a arruda indicada para dores de ouvido, doenças parasitárias, cólicas menstruais e dores corporais, por meio da infusão, decoção ou sumo das folhas da planta.

Um levantamento feito por Vásquez, Mendonça e Noda (2014), sobre o conhecimento e uso de plantas medicinais em quatro comunidades do município de Manacapuru - Amazonas, mostrou que a *Ruta graveolens* é utilizada pela população local para tratamento de cólicas, dor de estômago, doença do ar, 'mãe do corpo', dor de cabeça, varizes, febre e para piolho, através do chá, sumo, maceração e banho com a planta.

3.3 Principais constituintes químicos presentes na espécie *Ruta graveolens*

A constituição química da *Ruta graveolens* pode variar de acordo com as condições ambientais e variedade genética. Seus compostos podem ser extraídos de diferentes formas, as mais comuns feitas a partir do extrato aquoso ou extrato orgânico, pó *in natura* e óleo essencial (ORLANDA, 2011; ALMEIDA e SILVEIRA, 2019). A maior concentração dos princípios ativos da arruda é encontrada nas folhas e caules antes do período de floração, porém são utilizadas todas as partes da planta: raízes, caules, folhas, flores e frutos (BRASIL, 2015b).

Vários métodos são utilizados para se obter o derivado vegetal entre eles: hidrodestilação utilizando o sistema de clewenger, maceração tradicional ou com apoio de sonificador, percolação, arraste por vapor d'água, extração em aparelho de Soxhlet, destilação simples e infusão (BRASIL, 2015b). Para a extração do óleo essencial um dos métodos utilizados é o feito com o equipamento de hidrodestilação, seu uso é bastante comum em laboratórios de pesquisas, utilizando como matéria-prima caules e folhas na forma *in natura* (ALMEIDA e SILVEIRA, 2019).

Os metabólitos secundários da arruda despertam interesse da química medicinal, pois a combinação desses metabólitos é responsável por uma ampla atividade biológica. A planta apresenta-se como fonte de mais de 120 compostos com destaque para os alcaloides, flavonoides, triterpenos, ácidos fenólicos, taninos, cumarinas e óleos essenciais (SAMPAIO, 2011).

Mancuso et al. (2015), em um estudo fitoquímico isolaram das folhas, caules e frutos da arruda metabólitos secundários que inclui rutina, rutamarina, três furanocumarinas, dois alcalóides quinolínicos, uma dicumarina e duas cetonas de cadeia longa. A extração foi feita com metanol, os extratos posteriormente foram cromatografados em sílica gel com diferentes técnicas cromatográficas, em alguns casos, a purificação foi obtida usando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O óleo essencial foi obtido por destilação a vapor de folhas congeladas e foi usado para ensaios *in vitro* sem purificação adicional.

Orlanda (2011), extraiu através de hidrodestilação em um sistema de clevenger e identificou no óleo essencial das folhas e caules da arruda por meio da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS), a classe metilcetônica ou monoterpenóides representada pelos seguintes compostos: 2-nonanona, 2-decanona, 2-undecanona e 2-dodecanona, ainda foram isolados ésteres, acetato de octila, ftalato de etila e acetato de pentadecanila.

Os componentes 2-nonanona e 2-undecanona (metilcetonas), possuem ações farmacológicas confirmadas, como: bactericida, fungicida, antioxidante, inseticida, repelente, expectorante, antiviral, descongestionante hepático, estimulante da circulação e do sistema nervoso central (SNC) (ORLANDA, 2011).

As cumarinas são a segunda maior classe de metabólitos secundários da arruda, entre elas são encontrados: bergapteno, psoraleno, xantotoxina, isopimpinellina e rutaretina. As cumarinas e as furanocumarinas são utilizadas para tratar leucoderma, vitiligo e psoríase, devido as suas propriedades fotoreativas, também são usadas no tratamento de esclerose múltipla (SAMPAIO, 2011).

Os alcaloides e os flavonoides são encontrados quase na mesma proporção na constituição da *Ruta graveolens*. Os alcaloides presentes pertencem a dois grupos principais os furanoquinolínicos (skimmianina, γ -fagarina, dictamina, kokusagina) e os acridônicos (arborinina presente nas partes aéreas e rutacridona e gravacridondiol presentes nas raízes) (SAMPAIO, 2011). Ensaios fitoquímicos feitos por Sampaio (2011), demonstraram a presença de alcaloides: acridônicos, quinolônicos, furoquinolínicos, quinolínicos e alquilquinolínicos.

Já os flavonoides da *Ruta graveolens* são representados principalmente pela rutina, além desse, a planta também apresenta outros flavonoides como: gossipetina, kaempferol e isoraminetina, esses contribuem com a coloração amarela das flores do gênero *Ruta* (SAMPAIO, 2011). A rutina e quercetina são flavonoides presentes na arruda que possuem ações farmacológicas importantes, conforme Santos e Rodrigues (2017) apresentam atividade antitumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante.

A rutina ainda possui atividade anticarcinogênica, citoprotetora, neuroprotetora, cardioprotetora, vasoprotetora e hepatoprotetora (PEGHINELLI et al., 2020). A quercetina também são atribuídas ações analgésicas, antiHIV, antialérgica, bactericida, antidiabética, carminativa, antigástrica, hepatoprotetora, anti-histamínica, antiespasmódica, antitumoral, antiviral e larvístático (ORLANDA, 2011).

3.4 Propriedades farmacológicas da *Ruta graveolens*

A arruda desperta interesse devido a suas ações farmacológicas, sendo encontrado comprovações científicas de suas atividades terapêuticas como: anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária, repelente, cicatrizante, estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC) e contraceptiva (ORLANDA, 2011; HALVAEI, ROODSARI e HARAT, 2012; MORONI et al., 2014; PISTORE et al., 2014; CUNHA et al., 2015; ORLANDA e NASCIMENTO, 2015; ALBUQUERQUE, 2019; ASGHARIAN et al., 2020; DONADU et al., 2021).

Orlanda e Nascimento (2015), analisaram o potencial antibacteriano do óleo essencial isolado da arruda em bactérias do tipo Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus*, *Micrococcus luteus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter aerogenes*). O óleo essencial demonstrou a maior atividade antibacteriana contra *Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus*, atividade moderada contra *Micrococcus flavus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Enterobacter aerogenes* e *Salmonella typhi* e a menor atividade foi observadas contra

Pseudomonas aeruginosa. O resultado demonstrou que o óleo essencial da arruda possui grande potencial para ser utilizado como um antibacteriano natural, além de poder ser usado também na indústria farmacêutica em possíveis aplicações.

Orlanda (2011), por meio do método de difusão em disco mostrou que o óleo essencial da arruda possui forte atividade antimicrobiana contra a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* e atividade parcialmente ativa em bactérias Gram-negativas *Escherichia coli* e *Salmonella typhi*. O óleo essencial também mostrou ação antifúngica eficiente contra as leveduras do gênero *Cândida* (*Cândida albicans*, *Cândida tropicalis* e *Cândida glabrata*). Os resultados comprovaram que a arruda possui potencial para aplicações terapêuticas.

Donadu et al. (2021), avaliaram a atividade antifúngica do óleo essencial da *Ruta graveolens* contra cepas clínicas de *Candida albicans*, *Candida parapsilopsis*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. Os resultados obtidos mostraram que *Candida tropicalis* e *Candida albicans* são as cepas mais sensíveis, apresentando concentrações inibitórias mínimas de 4,1 e 8,2 µg / mL do óleo essencial. Também foram feitos ensaios de cinética de eliminação de tempo que mostraram que o óleo essencial da arruda possui efeito fungicida contra *Candida tropicalis* e um efeito fungistático contra *Candida albicans*. Além disso, uma quantidade de 40% do biofilme formado por *Candida albicans* foi erradicado usando 8,2 µg / mL do óleo essencial após 1 h de exposição. O estudo mostrou que o óleo essencial da *Ruta graveolens* possui forte atividade antifúngica e potencial para erradicação de biofilme de *Candida*.

Asgharian et al. (2020), avaliaram o efeito do extrato hidroalcoólico de *Ruta graveolens* e da rotina sobre a memória e aprendizado de ratos Wistar tratados por 10 dias, o extrato e a rotina foram aplicados por injeção. Os ratos foram divididos em grupos, o grupo 1 recebeu solução salina (1 mg / kg), os grupos 2, 3 e 4 receberam o extrato de *Ruta graveolens* por via intraperitoneal com concentrações de 30, 100 e 300 mg / kg, respectivamente e o grupo 5 recebeu rotina (10 mg / kg). Foram feitos testes comportamentais e bioquímicos, análises de CLAE e atividade antioxidante do extrato durante os dias do experimento. O extrato da *Ruta graveolens* e a rotina aumentaram de maneira significativa o aprendizado, a memória espacial, a latência secundária, houve aumento significativo na capacidade antioxidante sérica e cerebral. Os resultados também demonstraram um efeito de eliminação do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) significativo.

Sua ação analgésica foi testada por Cunha et al. (2015), utilizando dois extratos da *Ruta graveolens* por via oral em camundongos que tiveram a cauda imersa em água quente. Os animais foram divididos nos grupos estabelecidos como: controle negativo, grupo salina, controle positivo (ácido acetilsalicílico 100mg / kg), extrato de clorofórmio de *Ruta graveolens* e extrato hexânico de *Ruta graveolens*, ambos na concentração de 100mg / kg de seu peso corporal que foram administrados por via oral 30 minutos antes do teste de imersão da cauda. Os resultados demonstraram um pequeno efeito analgésico crônico e um alto efeito analgésico agudo, o que apoia a hipótese do uso dessa planta como analgésica.

Pistore et al. (2014), testaram a ação tópica do óleo essencial da arruda em feridas de ratos fêmeas Wistar. Foram utilizados 41 ratos, no qual foram divididos em 3 grupos, controle positivo (tratado com Dersani[®]), controle negativo (sem tratamento) e experimental (tratado com óleo essencial de *Ruta graveolens* na dose 200mg / kg) e subdivididos conforme o período avaliado nos dias 0, 5°, e 14° pós-operatório. Análises morfológicas e histológicas foram feitas nas feridas e demonstraram que o uso tópico da arruda na dose de 200mg / kg foi eficaz na cicatrização das feridas dos ratos, quando comparado aos outros grupos.

Moroni et al. (2014), avaliaram a atividade repelente do extrato etanólico da *Ruta graveolens* contra *Pediculus capitis*, um ectoparasita que infesta humanos. Foi utilizado 0,5mL do extrato, nas concentrações de 100mg / mL, 300mg / mL e 500mg / mL em piolhos colocados, durante duas horas, em um círculo de papel filtro com 10 cm. As concentrações do extrato apresentaram atividade repelente e na concentração de 500mg / mL, com exposição de 120 minutos nos parasitas houve repelência significativa.

Um estudo feito por Halvaei, Roodsari e Harat (2012), avaliou os efeitos agudo do extrato aquoso da *Ruta graveolens* na concentração de 5g / kg sobre espermatozoides de cinco grupos de ratos machos.

A administração foi feita por via oral e a motilidade dos espermatozoides foi verificada nos intervalos de 30 minutos, uma, duas, quatro e seis horas. Um grupo foi escolhido como controle. Houve uma redução significativa na motilidade dos espermatozoides após uma hora nos grupos que receberam o extrato da arruda em comparação ao grupo controle. A motilidade aumentou gradativamente, em 6 horas era a mesma do grupo controle. A imotilidade temporária sugeriu um potencial da *Ruta graveolens* para ser usada como contraceptiva.

Albuquerque (2019) constatou em um experimento que o óleo essencial da *Ruta graveolens* diminuiu estatisticamente a quantidade de nematoides vivos adultos, quando comparado ao grupo controle, nas concentrações de 2%, 3%, e 4%, nos períodos de 6h, 24h e 48h. No estudo foi utilizado nematoides da espécie *Caenorhabditis elegans* e um grupo controle utilizando Levamisol, um fármaco antiparasitário de referência. Já nas primeiras 6 horas, na concentração de 2%, o óleo essencial foi fatal para cerca de 40% dos vermes e em 48 horas cerca de 50% haviam morrido. Na concentração de 3% do óleo essencial houve redução significativa de nematoides vivos, no período de 6 horas para 48 horas e na concentração de 4% em todos os períodos de tempo o óleo essencial apresentou atividade semelhante ao do grupo Levamisol. A grande quantidade do composto 2-undecanona (96%), no óleo essencial da arruda, contribuiu significativamente para sua ação antinematóide. Dessa forma o óleo essencial da *Ruta graveolens* pode ser uma alternativa para auxiliar os tratamentos de doenças causadas por nematoides.

3.5 Efeitos tóxicos e contraindicações da *Ruta graveolens*

Embora determinadas plantas sejam consideradas medicinais, é comum surgir efeitos indesejáveis causados por compostos tóxicos encontrados nelas que são desconhecidos pela população (BOCHNER et al., 2012). O fato de serem naturais cria a ilusão de ser livre de riscos a saúde, porém assim como os medicamentos convencionais, as plantas medicinais podem apresentar algum risco associado ao seu consumo irracional (SILVA, 2016).

A *Ruta graveolens* está entre as espécies vegetais que já apresentaram alguma toxicidade, entre os efeitos de intoxicação já manifestados pelo seu uso estão: aborto, hemorragia, inflamações epidérmicas, vômitos, problemas gástricos, sonolência e convulsão (CAMPOS et al., 2016). Altas doses do óleo essencial podem provocar inflamação intestinal, tumefação da laringe, excitação, acompanhada de fadiga, vertigem, confusão mental, tremores, nefrite com inchaço uterino e aborto, danos ao fígado e ocasionalmente pode levar à morte (ASGARPANAH e KHOSHKAM, 2012).

Serrano-Gallardo et al. (2013), demonstraram que a *Ruta graveolens* possui ações tóxicas no organismo, através de um estudo feito com ratos Wistar. No experimento foram utilizados 25 ratos, divididos em 5 grupos. O grupo 1, controle negativo, o grupo 2, controle positivo, tratado com 100mg de dexametasona / kg / dia, grupo 3 e 4 foram tratados com 30 mg e 100mg / kg / dia do extrato aquoso da *Ruta graveolens* respectivamente e grupo 5 com 100mg de dexametasona / kg / dia combinado com 100mg de extrato aquoso da *Ruta graveolens* kg / dia. Foram feitas administrações, por via intraperitoneal durante três dias. Análises histológicas e morfométricas feitas em amostras do fígado dos ratos mostraram que o extrato da arruda foi tóxico em todas as concentrações, induzindo a alterações morfológicas no tecido analisado, sendo o dano maior no grupo 5.

Mikulski et al. (2017), analisaram a toxicidade subcrônica do óleo essencial da arruda, em camundongos machos Swiss, utilizando a dose de 200mg / kg / dia durante 14 dias. Nenhum animal tratado com a arruda morreu, não houve alteração em parâmetros bioquímicos enzimáticos e não enzimáticos e nem alterações histológicas, no entanto, apresentaram diarreia e piloereção nos sete primeiros dias, também houve mudanças no peso e no consumo de água e ração nos dias finais, o que indicou sinais leves de toxicidade.

3.5.1 Ações tóxicas em gestantes

O uso de plantas durante a gestação deve seguir de forma rigorosa os mesmos cuidados de qualquer medicamento alopático, ou seja, devem ser utilizadas somente com recomendações médicas, pois muitas espécies já possuem comprovação científica de suas ações nocivas para gestantes como efeitos teratogênicos, embriotóxicos e abortivos (RODRIGUES et al., 2011).

A *Ruta graveolens* é uma das plantas contraindicada para gestantes, pois dependendo da concentração consumida pode provocar hiperemia no útero e alta mobilidade, o que pode levar ao aborto (ASGAR-PANAH e KHOSHKAM, 2012). O consumo do extrato aquoso da arruda durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento do embrião pré-implantação, pode interferir no transporte embrionário até o útero e provocar um aumento de embriões anormais nos estágios de mórula e blastocisto (SILVA et al., 2012).

Segundo relatado no trabalho de Gaião et al. (2017), o extrato aquoso das folhas da *Ruta graveolens* possui ação teratogênica (10mg/kg/dia), mutagênica (3,75g/L), embriotóxicas e fetotóxicas (300mg/kg/dia). O extrato metanólico das folhas possui ação abortiva, interferindo na implantação da progênie e sua manutenção (0,25mg/mL). O extrato aquoso da arruda também pode interferir na capacidade reprodutora feminina (300mg/kg/dia) e o extrato etanólico na capacidade reprodutora masculina (20mg/dia).

Metabólitos secundário como alcaloides, flavonoides e cumarinas estão relacionados aos efeitos nocivos da arruda durante a gravidez. Os alcaloides oferecem riscos durante a gestação e pode levar a efeitos teratogênico, embriotóxico e abortivo. As cumarinas interagem de maneira sinérgicas com anti-coagulantes sintéticos como a heparina, assim aumenta-se o risco de hemorragias e problemas tromboembolísticos. São consideradas teratogênicas quando utilizadas no primeiro trimestre de gravidez e em alguns casos pode levar ao aborto (SILVA e SANTANA, 2018).

O consumo de plantas ricas em flavonoides deve ser evitado principalmente nos últimos três meses de gravidez, pois a ação anti-inflamatória desses compostos pode interferir no funcionamento do coração do feto. Isso ocorre devido a inibição da produção de prostaglandinas que são produzidas na placenta, essas têm a função de manter aberto o ducto arterioso que é responsável pela união da artéria pulmonar a aorta, esse canal depois de sete meses de gestação precisa das prostaglandinas para permanecer aberto, se fechado interrompe o fluxo sanguíneo levando a morte do feto (SILVA e SANTANA, 2018).

As propriedades abortíferas da arruda também são reconhecidas pela etnofarmacologia, conforme mencionado nos trabalhos de Silva et al. (2020), David e Pasa (2015), e Meyer, Quadros e Zeni (2012), a planta é indicada e usada pela população como abortiva. Segundo Costa et al. (2012), a *Ruta graveolens* está entre as quatro plantas mais utilizadas com a finalidade emenagoga e abortiva por pacientes que fazem pré-natal pelo SUS. Seu uso como contraceptiva e para induzir o aborto é comum não só no Brasil como em outros países da América Latina.

4.5.2 Fototoxicidade

A *Ruta graveolens* possui alguns metabólitos secundários que são conhecidos por suas ações fototóxicas como é o caso do 5-metoxipsoraleno, 8-metoxipsoraleno e o alcaloide graveolina, esses compostos podem levar a uma fitofotodermatite, que é causada pelo contato desses metabólitos secundários com a pele seguido por exposição solar (BRAVO e BALASSIANO, 2014; ZAYAS-PINEDO, GABILONDO-ZUBIZARRETA e TORRERO-LOPEZ, 2014).

Em um caso fototóxico típico é apresentado uma queimadura solar, podendo ocorrer desde eritema e edema chegando até o surgimento de bolhas, pruridos e dor, que ocorrem de 24 a 48 horas após exposição da pele aos raios solares. Os psoralenos ainda podem levar a uma fotoirritação mais tardia, com formação de novas lesões com bolhas que aparecem no prazo de 10 a 12 dias após a exposição solar (BRAVO e BALASSIANO, 2014).

Bravo e Balassiano (2014), relataram o caso de uma paciente de 30 anos de idade que sofreu fototoxicidade após utilizar a infusão das folhas de arruda durante o banho por acreditar nas suas propriedades místicas e ‘purificadoras’, e no dia seguinte se expor ao sol. A paciente apresentou vesícula e bolhas que surgiram em seus membros 48 horas depois da exposição a luz solar.

Outro caso também foi relatado por Zayas-Pinedo, Gabilondo-Zubizarreta e Torrero-Lopez (2014), em um hospital de queimaduras, em que um casal chegou a unidade de saúde apresentando queimaduras de 1° e 2° grau e fortes dores, que começaram 24 horas após a exposição solar, que durou menos de uma hora. Os dois relataram que utilizaram a infusão de *Ruta graveolens* no corpo 48 horas antes a fim de afastar energias ruins.

Machado et al. (2015), relataram em seu trabalho o caso de um menino de 3 anos que apresentou manchas acastanhadas nas mãos, braço esquerdo e rosto, que surgiram dias após a criança brincar com a arruda, as manchas foram percebidas após a exposição solar. Embora seja comum a fotodermatose em adultos, em crianças o diagnóstico é difícil, devido a variedade de apresentação clínica e ao fato da exposição desencadeadora nem sempre ser identificada facilmente.

4 – CONCLUSÃO

A *Ruta graveolens* é uma planta utilizada pela população desde a antiguidade, na culinária, em rituais religiosos e principalmente para fins terapêuticos. A arruda possui em sua composição metabólitos secundários importantes como cumarinas, flavonoides, alcaloides, triterpenos, ácidos fenólicos e óleos essenciais que são responsáveis pela sua ampla aplicabilidade na medicina popular. Os estudos mencionados mostraram que a arruda possui ação: anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária, repelente, cicatrizante, estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC) e contraceptiva.

Apesar dos benefícios a arruda deve ser utilizada com cautela e orientação, pois o consumo da planta pode levar a intoxicação, além de ser contraindicada a gestantes, por poder levar a complicações e causar até mesmo o aborto. O contato da planta com a pele seguido de exposição solar também deve ser evitado, pois pode resultar em uma fotodermatite devido a presença de compostos fototóxicos.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, Y. R. Atividades anti-nematoides dos óleos essenciais de *Petroselinum crispum*, *Ruta graveolens* e *Thymus vulgaris* no modelo nematoide *Caenorhabditis elegans*. 2019. Dissertação (Mestrado em Genética Evolutiva e Biologia Molecular) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/11781>. Acesso em 26 de setembro de 2021.
- ALMEIDA, A. O.; SILVEIRA, J. V. W. Perspectivas da utilização de arruda (*Ruta graveolens*) no armazenamento de grãos. In: **ANAIS do XIII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica**. São Paulo, v. 1, n. 6, p. 896-902, 2019.
- ALMEIDA, M. Z. **A cura do corpo e da alma**. In: **Plantas Mediciniais** [online]. EDUFBA, Salvador, ed. 3, p. 68-143, 2011.
- ASGARPANAH, J.; KHOSHKAM, R. Phytochemistry and pharmacological properties of *Ruta graveolens* L. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 23, p. 3942-3949, 2012.
- ASGHARIAN, S.; HOJJATI, M. R.; AHRARI, M.; BIJAD, E.; DERIS, F.; LORIGOOINI, Z. *Ruta graveolens* and rutin, as its major compound: investigating their effect on spatial memory and passive avoidance memory in rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 58, n. 1, p. 447-453, 2020.

AURNHEIMER, R. C. M.; PEREIRA, M. A. V. C.; VITA, G. F.; DAMAS, S. L. Eficácia *in vitro* de *Ruta graveolens*, nas formas fitoterápica e homeopática, para o controle de carrapatos. **ARS Veterinaria**, Jaboticabal, v. 28, n. 2, p. 122-127, 2012.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. L. D.; SILVA, F. M.; RESSEL, L. B. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 132-139, 2011.

BOCHNER, R.; FISZON, J. T.; ASSIS, M. A.; AVELAR, K. E. S. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 14, n. 3, p. 537-547, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da Espécie *Ruta graveolens* L. (Arruda). Brasília, 2015b. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Ruta.pdf>>. Acesso em 10 de junho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. Brasília. 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf>. Acesso em 10 de junho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política e Programa Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília, 2016. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf>. Acesso em 10 de junho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. ed. 2, Brasília, 2015a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf>. Acesso em 10 de junho de 2021.

BRASIL. Resolução RDC n° 26, de 13 de maio de 2014. Regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 25 de setembro de 2021.

BRAVO, B. S. F.; BALASSIANO, L. K. A. Fitofotodermatite por *Ruta graveolens* com manifestação cutânea extensa. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 13, n. 3, p. 177-179, 2014.

CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v. 18, n. 1, supl. 1, p. 373-382, 2016.

CARDOSO, J. C.; OLIVEIRA, M. E. B. S.; CARDOSO, F. C. I. Advances and challenges on the *in vitro* production of secondary metabolites from medicinal plants. **Horticultura Brasileira**, Vitória da Conquista, v. 37, n. 2, p. 124-132, 2019.

COLUCCI-D'AMATO, L.; CIMAGLIA, G. *Ruta graveolens* as a potential source of neuroactive compounds to promote and restore neural functions. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, v. 10, n. 3, p. 309-314, 2020.

COSTA, K. C. S.; BEZERRA, S. B.; NORTE, C. M.; NUNES, L. M. N.; OLINDA, T. M. Medicinal plants with teratogenic potential: current considerations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, 2012.

- CUNHA, M. R.; MELO, T. S.; MAGRI, F. M. M.; DELORENZI, J. C. Analgesic activity of *Ruta graveolens* L. (Rue) extracts. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2015.
- DAVID, M.; PASA, M. C. As plantas medicinais e a etnobotânica em Várzea Grande, MT, Brasil. **Interações**, Campo Grande, v. 16, n. 1, p. 97-108, 2015.
- DONADU, M. G.; PERALTA-RUIZ, Y.; USAI, D.; MAGGIO, F.; MOLINA-HERNANDEZ, J. B.; RIZZO, D.; BUSSU, F.; RUBINO, S.; ZANETTI, S.; PAPARELLA, A.; CHAVES-LOPEZ, C. Colombian Essential Oil of *Ruta graveolens* against Nosocomial Antifungal Resistant *Candida Strains*. **Jornal of fungi**, v. 7, n. 5, 2021.
- FARMACOPEIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA. ed. 3, 2011.
- FERREIRA, A. L. S.; PASA, M. C.; NUNEZ, C. V. A etnobotânica e o uso de plantas medicinais na Comunidade Barreirinho, Santo Antônio de Leverger, Mato Grosso, Brasil. **Interações**, Campo Grande, v. 21, n. 4, p. 817-830, 2020.
- GAIÃO, C. K. T.; MELO, D. F.; SILVA, L. M.; SILVA W. C.; MONTENEGRO, C. A. Avaliação e classificação da contraindicação de plantas medicinais usadas popularmente na interferência reprodutiva. **II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, 2017.
- HALVAEI, I.; ROODSARI, H. R. S.; HARAT, Z. N. Acute Effects of *Ruta graveolens* L. on Sperm Parameters and DNA Integrity in Rats. **Journal of Reproduction e Infertility**, v. 13, n. 1, p. 33-38, 2012.
- KANNAN, R.; BABU, U. V. Identity and pharmacognosy of *Ruta graveolens* Linn. **Ancient science of life**, v. 32, n. 1, p. 16-19, 2012.
- LASZLO, F. Óleo essencial de Arruda. *Ruta graveolens* muito mais do que só um óleo para mau olhado. 2013. Disponível em: <<http://laszlo.ind.br/campanhas/oleo-de-arruda-laszlo.pdf>>. Acesso em 06 de junho de 2021.
- LIMA-SAIRAVA, S. R. G.; SARAIVA, H. C. C.; OLIVEIRA-JÚNIOR, R. G.; SILVA, J. C.; DAMASCENO, C. M. D.; ALMEIDA, J. R. G. S.; AMORIM, E. L. C. A implantação do programa de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema público de saúde no Brasil: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar de Pesquisa e Inovação**, v. 1, n. 1, 2015.
- MACHADO, M.; VIDAL, R. L.; CARDOSO, P.; COELHO, S. **Phytophotodermatitis**: a diagnosis to consider. **BMJ Case Reports**. 2015.
- MANCUSO, G.; BORGONOVO, G.; SCAGLIONI, L.; BASSOLI, A. Phytochemicals from *Ruta graveolens* Activate TAS2R Bitter Taste Receptors and TRP Channels Involved in Gustation and Nociception. **Molecules**, v. 20, n. 10, p. 18907-18922, 2015.
- MESSIAS, M. C. T. B.; MENEGATTO, M. F.; PRADO, A. C. C.; SANTOS, B. R.; GUIMARÃES, M. F. M. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v.17, n. 1, p.76-104, 2015.
- MEYER, L.; QUADROS, K. E.; ZENI, A. L. B. Etnobotânica na comunidade de Santa Bárbara, Ascurra, Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 10, n. 3, p. 258-266, 2012.

MIKULSKI, B. S.; BELUSSO, J.; CANSIAN, R. L.; ROMAN, S. S. Efeito toxicológico do óleo essencial de *Ruta graveolens* L. (arruda) em camundongos swiss. **Perspectiva**, v. 41, n. 153, p. 147-157, 2017.

MORONI, R. B.; BEZERRA, F. C.; MENDES, J.; MORONI, F. T.; SANTOS, J. M. M.; MAIA, J. F.; TADEI, W. P.; JUSTINIANO, S. C. B. Atividade repelente do extrato etanólico de arruda (*Ruta graveolens*) contra piolho de cabeça (*Pediculus capitis*)*. **Scientia Amazonia**, v. 3, n. 3, p. 32-40, 2014.

ORLANDA, J. F. F. Estudo da composição química e atividade biológica do óleo essencial de *Ruta graveolens* Linneau (RUTACEAE). 105p. Tese (Doutorado em Química). Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011. Disponível em: <http://www.quimica.ufpb.br/ppgq/contents/documentos/teses-e-dissertacoes/teses/2011/Tese_Jose_F_F_Orlanda.pdf/@download/file/Tese_Jose_F_F_Orlanda.pdf>. Acesso em 10 de junho de 2021.

ORLANDA, J. F. F.; NASCIMENTO, A. R. Chemical composition and antibacterial activity of *Ruta graveolens* L. (Rutaceae) volatile oils, from São Luís, Maranhão, Brazil. **South African Journal of Botany**, v. 99, p. 103-106, 2015.

PEGHINELLI, V. V.; VALOTTI, L.; LUCIANO, D. M. B.; FEDATO, B. N.; REZENDE, M. A. M. L.; CUNHA, N. B. Efeito da rutina no tratamento da cirrose hepática induzida por tioacetamida: estudo experimental em ratos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 9, p. 64540-64557, 2020.

PERERA, A. G. W. U.; KARUNARATNE, M. M. S. C.; CHINTHAKA, S. D. M. Biological activity and secondary metabolite profile of *Ruta graveolens* leaves against maize weevil infestations. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 5, n. 2, p. 233-241, 2017.

PISTORE, M.; BRUSTOLIN, M.; ROSSET, A.; ZANELLA, C. A.; CANSIAN, R. L.; ROMAN, S. S. Avaliação do uso tópico do óleo essencial de *Ruta graveolens* L.(arruda) na cicatrização de feridas em ratos. **Perspectiva**, v. 38, n. 141, p. 57-68, 2014.

RODRIGUES, A. P.; ANDRADE, L. H. C. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela comunidade de Inhamã, Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Campinas, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 721-730, 2014.

RODRIGUES, H. G.; MEIRELES, C. G.; LIMA J. T. S.; TOLEDO, G. P.; CARDOSO, J. L.; GOMES, S. L. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 13, n. 3, p. 359-366, 2011.

SAMPAIO, O. M. Estudo de metabólitos secundários de *Ruta graveolens* como inibidores da fotossíntese. Tese (Doutorado em Química). 217 p. Centro de Ciências exatas e de tecnologia. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/6218/4117.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

SANTOS, B. G.; ARRUDA, A. S. Avaliação da genotoxicidade da arruda (*Ruta graveolens* L.) utilizando o teste de *Artemia salina* Leach. Anais do V Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Goiás (CEPE/UEG): Ciência para redução de desigualdades, v.5, 2018.

SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica**, Macapá, v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.

- SERRANO-GALLARDO, L. B.; SOTO-DOMÍNGUEZ, A.; RUIZ-FLORES, P.; NAVA-HERNÁNDEZ, M. P.; MORÁN-MARTÍNEZ, J.; GARCÍA-GARZA, R.; MARTÍNEZ-PÉREZ, E. F. Efecto tóxico del extracto acuoso de *Ruta graveolens* del Norte de México sobre el hígado de rata Wistar. **International Journal of Morphology**, v. 31, n. 3, p.1041-1048, 2013.
- SILVA, A. C. A.; SANTANA, L. L. B. Os riscos do uso de plantas medicinais durante o período gestacional: uma revisão bibliográfica. **Acta toxicológica argentina**, v. 26, n.3, p. 118-125, 2018.
- SILVA, L. E.; AMARAL, W.; SILVA, M. M.; OLIVEIRA, A. L. Conservação de recursos genéticos: a pesquisa com plantas medicinais no litoral do Paraná. **Ambiente e Sociedade**, São Paulo, v. 23, 2020.
- SILVA, N. C. S. Tudo que é natural não faz mal? Investiga o sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por idosos, na cidade de Iapu - leste de Minas Gerais. ** nica Cadernos Acadmicos**, v. 2 n. 2, 2016.
- SILVA, R. C.; SANTANA, A. D.; SANTOS, A. A. P.; CERQUEIRA, G. S. Plantas medicinais utilizadas na saúde da mulher: riscos na gravidez. **Diálogos e Ciência**, v. 32, p. 243-246, 2012.
- SOUZA, L. F.; DIAS, R. F.; GUILHERME, F. A. G.; COELHO, C. P. Plantas medicinais referenciadas por raizeiros no município de Jataí, estado de Goiás. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v. 18, n. 2, p. 451-461, 2016.
- VASQUEZ, S. P. F.; MENDONCA, M. S.; NODA, S. N. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. **Acta Amazônica**, Manaus, v. 44, n. 4, p. 457-472, 2014.
- ZAYAS-PINEDO, P.; GABILONDO-ZUBIZARRETA, F. J.; TORRERO-LÓPEZ, V. Fototoxicidad tras exposición a *Ruta graveolens*. **Cirurgia plástica Ibero-Latinoamericana**, Madrid, v. 40, n. 4, p. 455-458, 2014.

-
- 1 Discente do Curso de Farmácia do Centro Universo Goiânia – UNIVERSO
 - 2 Discente do Curso de Farmácia do Centro Universo Goiânia – UNIVERSO
 - 3 Docente do Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Goiás – UEG
 - 4 Docente do Curso de Farmácia do Centro Universo Goiânia – UNIVERSO
-

Recebido em: 20 de Junho de 2022

Avaliado em: 6 de Março de 2024

Aceito em: 15 de Junho de 2024



www.periodicos.uniftc.edu.br



Periódico licenciado com Creative Commons
Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional.