

Costus spp e sua relevância medicinal: Uma revisão integrativa

Costus spp and its medicinal relevance: An integrative review

Costus spp y su relevancia medicinal: Una revisión integradora

Recebido: 07/06/2021 | Revisado: 16/06/2021 | Aceito: 21/06/2021 | Publicado: 04/07/2021

Nathália Selma Carvalho Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6756-9918>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: nathaliaselma98@gmail.com

Cristian Kallahan Silva Chagas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6509-7470>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: criskallahan@gmail.com

Lucas dos Santos Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3063-9617>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: lucasfarmaufpa@gmail.com

Renilson Castro de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6361-577X>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: renilson.barros@ics.ufpa.br

Jéssica Melissa de Oliveira Tomaz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-2669>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: tomazoliveira.jessica@gmail.com

Maria Fâni Dolabela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: fanidolabela20@gmail.com

Resumo

Objetivo: o presente estudo realizou uma revisão integrativa visando avaliar os aspectos químicos de espécies pertencentes ao gênero *Costus*, bem como de estudos que avaliaram as atividades biológicas. Metodologia: Inicial levantamento bibliográfico em PUBMED e SCOPUS, utilizando strings “Costus AND medicine pharmacological”. Foram lidos títulos e resumos, sendo selecionados de acordo com critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra e excluídos os artigos que não estiveram de acordo com critérios de inclusão. Resultados: Foram incluídos 21 artigos, tendo relação com informações fitoquímicas e diferentes atividades biológicas. Espécies do gênero *Costus* demonstraram atividades promissoras para o tratamento da inflamação, dor, diabetes e nefrolitíase, tendo relação com algumas alegações de uso popular. Considerações finais: Em síntese, espécies pertencentes ao gênero *Costus* são promissoras em termos medicinais, sendo necessários outros ensaios que avaliem a segurança dos compostos presentes nas espécies do gênero para futuros ensaios clínicos.

Palavras-chave: Costus; Uso popular; Anti-inflamatório; Antidiabetes; Urolítico.

Abstract

Aim: the present study carried out an integrative review aiming to evaluate the chemical aspects of species belonging to the *Costus* genus, as well studies that evaluated the biological activities. Methods: Initial bibliographic survey in PUBMED and SCOPUS, using strings “Costus AND medicine pharmacological”. Titles and abstracts were read and selected according to eligibility criteria. In the second stage, the articles were full read and articles that did not meet the inclusion criteria were excluded. Results: Twenty-one articles were included, relating to phytochemical information and different biological activities. Species of the *Costus* have shown promising activities for the treatment of inflammation, pain, diabetes and nephrolithiasis, in connection with some claims of popular use. Final considerations: In summary, species belonging to the genus *Costus* are promising in medicinal terms, requiring further tests to assess the safety of the compounds present in the species of the genus for future clinical trials.

Keywords: Costus; Popular use; Anti-inflammatory; Antidiabetes; Urolytic.

Resumen

Objetivo: el presente estudio realizó una revisión integrativa con el objetivo de evaluar los aspectos químicos de especies pertenecientes al género *Costus*, así como estudios que evaluaron las actividades biológicas. Metodología: Encuesta bibliográfica inicial en PUBMED y SCOPUS, utilizando cadenas “Costus Y medicina farmacológica”. Los

títulos y resúmenes se leyeron y seleccionaron de acuerdo con los criterios de elegibilidad. En la segunda etapa, los artículos se leyeron íntegramente y se excluyeron los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión. Resultados: se incluyeron 21 artículos relacionados con información fitoquímica y diferentes actividades biológicas. Las especies del género *Costus* han mostrado actividades prometedoras para el tratamiento de la inflamación, el dolor, la diabetes y la nefrolitiasis, en relación con algunas afirmaciones de uso popular. Consideraciones finales: En resumen, las especies pertenecientes al género *Costus* son prometedoras en términos medicinales, requiriendo más pruebas para evaluar la seguridad de los compuestos presentes en las especies del género para futuros ensayos clínicos.

Palabras clave: *Costus*; Uso popular; Antiinflamatorio; Anti-diabetes; Urolítico.

1. Introdução

No Brasil, plantas medicinais são encontradas em comércios de centros urbanos, onde diversos tipos de plantas são comercializados para propósitos terapêuticos. O acesso limitado à medicina especializada e o crescente interesse pelos chamados tratamentos naturais explicam a rápida difusão do conhecimento empírico acerca de plantas medicinais (Cavalcanti & Albuquerque, 2013).

Atrelado a isso, há uma suposição de que as plantas medicinais e produtos derivados não apresentam risco à saúde, sendo um conceito difundido sem embasamento científico que acaba por oferecer sérios riscos à saúde de pessoas menos esclarecidas. Como consequência, ocorre o uso inadequado e despreocupado, com possíveis riscos agravados pela falta de informações fidedignas sobre os potenciais efeitos tóxicos, até mesmo em associações com medicamentos de uso tradicionais (Brasil, 2019).

Entretanto, o uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos é assegurado através de legislações regulamentarias advindas de órgão público específico que promove a proteção da saúde da população. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária possui normas específicas que garantem a segurança e eficácia de plantas medicinais, drogas vegetais e medicamentos fitoterápicos (Brasil, 1999).

Nesse sentido, diversos estudos etnobotânicos identificaram vários usos populares para as plantas do gênero *Costus*, pertencente à família *Costaceae*. As espécies do gênero crescem em áreas tropicais e subtropicais, em florestas pluviais e em outros ambientes úmidos, possuem baixa densidade e possuem um alto período de floração (Araújo & Oliveira, 2007).

Popularmente, as espécies são conhecidas como: cana-mansa, canarana, cana-de-macaco, pobre-velho e cana-do-brejo. Quanto ao uso popular, o chá da espécie *Costus spicatus* (Jacq.) Sw é utilizada como: adstringente, depurativa, diurética, no tratamento de gonorreia, de sífilis, de nefrites e de diabetes (Paes, Mendonça & Casas, 2013). A espécie *Costus spiralis* tem sido relatada como um agente antimicrobiano, antifúngico, antioxidante, leishmanicida, anti-inflamatória e imunomoduladora, diurética, ureolítica e para disfunção renal (Duarte, Andrade & Oliveira, 2017). Alguns estudos químicos levaram ao isolamento de metabólitos, bem como demonstraram a atividade farmacológica de espécies pertencentes a este gênero (Singh *et al.*, 2014; Anyasor, Onajobi, Osilesi, Adebawo, & Oboutor, 2014). Mediante exposto, o presente estudo realizou uma revisão integrativa visando avaliar os aspectos químicos de espécies pertencentes ao gênero *Costus*, bem como de estudos que avaliaram as atividades biológicas.

2. Metodologia

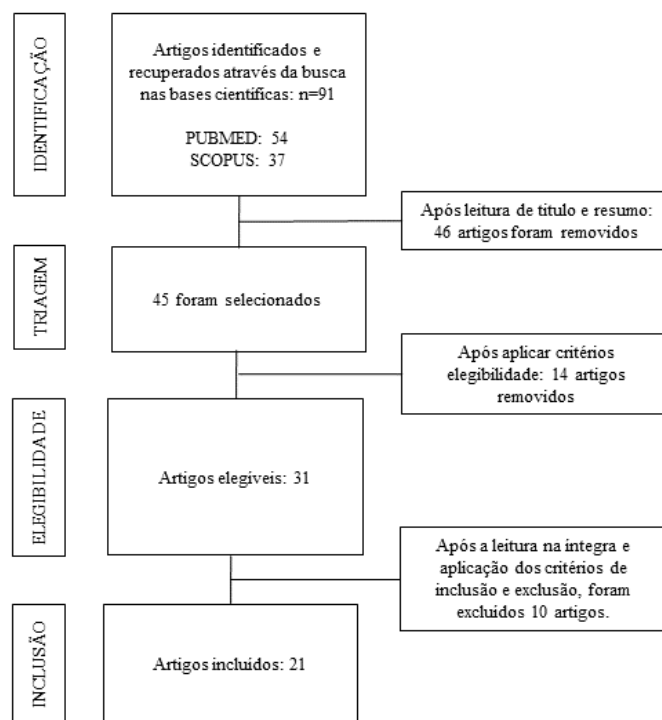
Este trabalho utilizou o método descritivo, em que artigos publicados foram compilados e posteriormente avaliados em pares acerca da relação das atividades testadas com o uso medicinal, bem como dos aspectos químicos, de espécies do gênero *Costus*, pela população brasileira (Pereira, Shitsuka, Parreira & Shitsuka, 2018).

Realizou-se inicialmente investigação bibliográfica, dos últimos 10 anos, sobre os potenciais medicinal e farmacológico do gênero *Costus*, através das bases de dados PUBMED e SCOPUS. Para a pesquisa, utilizou-se das strings

“Costus AND medicine pharmacological” onde foram encontrados 54 artigos na plataforma PUBMED e 37 na plataforma SCOPUS, revisados por pares. Após leitura de título e resumo, foram selecionados 45 artigos (PUBMED N=33; SCOPUS n=12) para receber os critérios de elegibilidade. Os artigos não poderiam ser artigo de revisão, deveriam abordar somente espécie do gênero *Costus* e em caso de duplicação, ser escolhido o presente na base de dados com maior número de artigos encontrados. Após a aplicação desses critérios, 31 artigos (PUBMED n=28; SCOPUS n=3) passaram por uma segunda seleção onde os trabalhos foram lidos na íntegra, sempre aplicando os critérios de qualidade para decidir, junto aos outros autores, quais artigos estariam inclusos permanentemente (Figura 1; PUBMED n=18; SCOPUS n=3). Os 21 artigos inclusos neste estudo testaram in vivo e in vitro hipóteses atreladas aos principais usos populares das espécies do gênero *Costus* (anti-inflamatório, antidiabético, urolítico e antimicrobiano), relatavam informações fitoquímicas de espécies do gênero *Costus* e eram artigos originais.

Uma síntese de cada artigo foi feita, sempre evidenciando os pontos relevantes para a revisão. A extração dos dados se organizou por meio de tabela em programa Excel Office 365, onde foram elencadas as seguintes informações: título do artigo, espécie utilizada, objetivo, metodologia, síntese dos resultados, conclusão e referência.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos segundo bases de dados.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

Na busca realizada nas bases de dados PUBMED e SCOPUS foram encontrados, respectivamente, 54 e 37 artigos. Sendo 45 artigos relacionados às strings em ambas as bases. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, percebeu-se que alguns artigos estavam presentes em ambas as plataformas, outros eram artigos que não trabalhavam somente com o gênero *Costus* sp., outros foram artigos de revisão e outros testavam atividades não relacionadas ao objetivo do presente trabalho.

No total, foram incluídos 21 artigos publicados em: 2010 (2 artigos), 2011 (1 artigo), 2012 (1 artigo), 2013 (1 artigo), 2014 (4 artigos), 2015 (4 artigos), 2016 (1 artigo), 2017 (1 artigo), 2018 (2 artigos), 2019 (1 artigo), 2020 (1 artigo) e 2021 (2 artigos), sendo esses artigos do ano de 2021 estudos feitos em 2020 e divulgados somente em 2021 (Tabela 1).

Quanto às espécies utilizadas nos artigos: dois (9,5%) utilizaram folhas de *Costus afer*, dois (9,5%) utilizaram *Costus arabicus*, um (5%) utilizou *Costus igneus*, um (5%) utilizou *Costus pictus*, oito (38%) utilizaram *Costus speciosus*, quatro (19%) utilizaram *Costus spicatus* e três (14%) utilizaram *Costus spiralis*. Quanto à distribuição dos artigos por tema: cinco (24%) avaliaram a atividade antidiabética, sendo 2 in vivo (Eliza & Daisy, 2010.; Ali, Almaghrabi & Afifi., 2014) e 3 in vitro (Perera, Premadasa, & Poongunran, 2015; Patibandla, Khan, MacGregor, Campbell & Patterson, 2020; De Oliveira *et al.*, 2018). Sobre os estudos que avaliaram atividade anti-inflamatória (33%), seis estudos realizaram teste in vivo (Anyasor *et al.*, 2014; Anyasor, Onajobi, Osilesi & Adebawo, 2015; Al-Attas, El-Shaer, Mohamed, Ibrahim & Esmat, 2015; Picanço *et al.*, 2016; Quintans Júnior *et al.* 2010; De Farias Silva *et al.*, 2021) e somente um realizou testes in vivo e in vitro (Krishnan, Mathew, Vijayalakshmi & Helen *et al.*, 2014).

Em relação aos estudos que avaliaram a atividade antimicrobiana, houve predominância de teste in vitro em todos os cinco (24%) artigos (Cunha *et al.*, 2011; Duraipandiyar, Al-Harbi, Ignacimuthu & Muthukumar, 2012; Al-Kattan & Khayyat, 2017; Ibrahim *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2018). A atividade urolítica foi estudada em apenas dois (9,5%) artigos através de métodos in vitro (De Cógáin *et al.*, 2015; Moreno *et al.*, 2021). O restante dos artigos (9,5%) forneceu exclusivamente informações de prospecção fitoquímica (Paes, Mendonça & Casas, 2013; Singh *et al.*, 2014) que também serão consideradas para relevância medicinal do gênero.

Tabela 1. Classificação dos artigos de acordo com espécie, títulos, ano de publicação, atividade e referências (2010-2021).

Espécie	Título	Ano	Atividade biológica	Referências
<i>C. speciosus</i>	Antioxidant activity of costunolide and eremanthin isolated from <i>Costus speciosus</i> (Koen ex. Retz) Sm	2010	Antidiabética	Eliza <i>et al.</i> , 2010
<i>C. speciosus</i>	Molecular mechanisms of anti-hyperglycemic effects of <i>Costus speciosus</i> extract in streptozotocin-induced diabetic rats.	2014	Antidiabética	Ali <i>et al.</i> , 2014.
<i>C. speciosus</i>	α -glucosidase and glycation inhibitory effects of <i>Costus speciosus</i> leaves	2015	Antidiabética	Perera <i>et al.</i> , 2015
<i>C. spiralis</i>	<i>Costus spiralis</i> (Jacq.) Roscoe: A Novel Source of Flavones with α -Glycosidase Inhibitory Activity	2018	Antidiabética	De Oliveira <i>et al.</i> , 2018.
<i>C. pictus</i>	<i>Costus pictus</i> D. Don leaf extract stimulates GLP-1 secretion from GLUTag L-cells and has cytoprotective effects in BRIN-BD11 β -cells	2020	Antidiabética	Patibandla <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. spicatus</i>	Antinociceptive and anti-inflammatory effects of <i>Costus spicatus</i> in experimental animals	2010	Anti-inflamatória	Quintans Junior <i>et al.</i> 2010
<i>C. afer</i>	Anti-inflammatory and antioxidant activities of <i>Costus afer</i> Ker Gawl. hexane leaf fraction in arthritic rat models	2014	Anti-inflamatória	Anyasor <i>et al.</i> , 2014
<i>C. igneus</i>	Anti-inflammatory potential of β -amyrin, a triterpenoid isolated from <i>Costus igneus</i>	2014	Anti-inflamatória	Krishnan <i>et al.</i> , 2014
<i>C. speciosus</i>	Anti-inflammatory sesquiterpenes from <i>Costus speciosus</i> rhizomes	2015	Anti-inflamatória	Al-Attas <i>et al.</i> , 2015
<i>C. afer</i>	Hematological and lipid profile evaluation of a hexane fraction of <i>Costus afer</i> leaves in arthritic rats	2015	Anti-inflamatória	Anyasor <i>et al.</i> , 2015.
<i>C. spicatus</i>	Pharmacological activity of <i>Costus spicatus</i> in experimental <i>Bothrops atrox</i> envenomation.	2016	Anti-inflamatória	Picanço <i>et al.</i> , 2016.
<i>C. spiralis</i>	<i>Costus spiralis</i> (Jacq.) Roscoe leaves fractions have potential to reduce effects of inflammatory diseases.	2021	Anti-inflamatória	De Farias Silva <i>et al.</i> , 2021
<i>C. arabicus</i>	<i>In vitro</i> antibacterial, phototoxic, and synergistic activity of ethanol extracts from <i>Costus cf. arabicus</i> L	2011	Antimicrobiana	Cunha <i>et al.</i> , 2011.
<i>C. speciosus</i>	Antimicrobial activity of sesquiterpene lactones isolated from traditional medicinal plant, <i>Costus speciosus</i> (Koen ex.Retz.) Sm	2012	Antimicrobiana	Duraipandiyar <i>et al.</i> , 2012
<i>C. speciosus</i>	Antimicrobial activity and chemical analyses of oil constituents of medicinal plant <i>Costus speciosus</i> (Koen.)	2017	Antimicrobiana	Al-Kattan <i>et al.</i> , 2017
<i>C. spiralis</i>	<i>In vivo</i> assessment of cyto/genotoxic, antigenotoxic and antifungal potential of <i>Costus spiralis</i> (Jacq.) Roscoe leaves and stems	2018	Antimicrobiana	Sousa <i>et al.</i> , 2018
<i>C. speciosus</i>	Antimicrobial, quorum sensing, and antiproliferative activities of sesquiterpenes from <i>Costus speciosus</i> rhizomes	2019	Antimicrobiana	Ibrahim <i>et al.</i> , 2019
<i>C. spicatus</i>	Structural and Phytochemical aspect from vegetative part of <i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw (Costaceae) [Aspectos Estruturais e Fitoquímicos de partes vegetativas de <i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw. (Costaceae)]	2013	Fitoquímicas	Paes <i>et al.</i> , 2013
<i>C. speciosus</i>	Pharmacognostical study and establishment of quality parameters of aerial parts of <i>Costus speciosus</i> -a well known tropical folklore medicine	2014	Fitoquímicas	Singh <i>et al.</i> , 2014
<i>C. arabicus</i>	Aqueous extract of <i>Costus arabicus</i> inhibits calcium oxalate Crystal growth and adhesion to renal epithelial cells	2015	Urolítica	De Cógáin <i>et al.</i> , 2015
<i>C. spicatus</i>	Nephroprotective and antilithiatic activities of <i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.: Ethnopharmacological investigation of a species from the Dourados region, Mato Grosso do Sul State, Brazil	2021	Urolítica	Moreno <i>et al.</i> , 2021.

Fonte: Autores (2021).

3.1 Prospecção fitoquímica de diferentes extratos obtidos de *Costus*

Nem todos os artigos incluídos nessa revisão realizaram testes para prospecção fitoquímica. Alguns diferentes extratos obtidos de *Costus speciosus*, *Costus spicatus*, *C. spiralis* e *Costus arabicus* foram submetidos a ensaios para a detecção de diferentes classes de metabólitos. Na Tabela 2 observa-se que 18 classes foram pesquisadas no total, entretanto para maioria dos extratos o estudo se restringe a poucas classes de metabólitos secundários, sendo muito restrita a prospecção fitoquímica.

A prospecção fitoquímica visa detectar a presença de diferentes classes de metabólitos presentes no extrato, norteando as demais etapas do estudo químico. Neste método podem-se utilizar testes de reações químicas ou por métodos cromatográficos (Soares, Santos, Vieira, Pimenta & Araújo, 2016). A elevada composição química dos extratos obtidos de plantas desperta o interesse, pois vários compostos têm-se mostrado ativos para o tratamento de diferentes enfermidades, bem como para o controle de pragas e podem possuir elevado valor nutricional (Cunha et al., 2014; Oliveira, Akisue, G. & Akisue, M. 2014).

Os testes realizados com *Costus speciosus*, *Costus spicatus*, *Costus spiralis* e *Costus arabicus* não foram homogêneos, mas houve presença em comum dos seguintes compostos: Compostos fenólicos, Flavonoides, Saponinas, Taninos e Triterpenos. Reitera-se que a realização de estudos de prospecção fitoquímica detalhada, para cada espécie de *Costus* pode contribuir para o planejamento de métodos para realização do isolamento dos constituintes químicos, bem como, para nortear o planejamento de estudos que visem avaliar suas atividades biológicas e/ou toxicidade.

Tabela 2. Composição fitoquímica de *Costus speciosus*, *Costus spicatus*, *Costus spiralis* e *Costus arabicus*.

Espécie	Amostra	Metabólito																		Referência
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
<i>C. speciosus</i>	EPPFCS	-	NT	-	-	NT	+	-	NT	NT	NT	+	NT	NT	+	-	-	NT	NT	Singh <i>et al.</i> , 2014
	ECFCS	+	NT	-	+	NT	+	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	-	+	+	NT	NT	
	EEAFCS	+	NT	+	+	NT	-	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	-	-	+	NT	NT	
	EEFCS	+	NT	+	+	NT	-	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	+	+	+	NT	NT	
	EAFCS	-	NT	+	+	NT	-	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	-	+	+	NT	NT	
<i>C. spicatus</i>	EARCS	-	+	NT	-	-	NT	NT	-	-	NT	NT	+	-	NT	+	-	NT	-	Paes <i>et al.</i> , 2013
	EACCS	-	+	NT	-	-	NT	NT	-	-	NT	NT	+	-	NT	+	+	NT	-	
	EAFCS ²	-	+	NT	-	-	NT	NT	-	-	NT	NT	+	-	NT	+	+	NT	-	
	EHRCES	-	-	NT	+	-	NT	NT	+	-	NT	NT	-	+	NT	+	-	NT	-	
	EHECCS	+	-	NT	+	-	NT	NT	+	-	NT	NT	+	+	NT	+	-	NT	-	
EHEFCS	+	-	NT	+	+	NT	NT	+	-	NT	NT	-	-	NT	+	+	NT	-		
<i>C. spiralis</i>	EMFCS	NT	NT	NT	NT	NT	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	+	+	+	NT	De Farias Silva <i>et al.</i> , 2021
	CIFL	NT	NT	NT	NT	NT	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	-	-	NT	
	AcFL	NT	NT	NT	NT	NT	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	-	-	NT	
	EFL	NT	NT	NT	NT	NT	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	+	+	-	NT	
	MFL	NT	NT	NT	NT	NT	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	-	+	NT	
<i>C. spiralis</i>	EACCS ²	-	NT	NT	+	NT	NT	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	+	+	NT	NT	Sousa <i>et al.</i> , 2018
	EAFCS ³	-	NT	NT	+	NT	NT	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	+	+	NT	NT	
<i>C. arabicus</i>	EESC	+	NT	NT	+	+	-	+	-	-	+	NT	NT	+	NT	NT	-	+	+	Cunha <i>et al.</i> , 2011
	EELC	+	NT	NT	-	+	-	+	-	+	+	NT	NT	+	NT	NT	+	+	+	

LEGENDA: 1 = Alcaloides; 2 = Ácidos voláteis; 3 = Carboidratos; 4 = Compostos fenólicos; 5 = Catequinas; 6 = Esteroides; 7 = Flavonoides; 8 = Flavononas; 9 = Flavononóis; 10 = Flavonas; 11= Glicosídeos; 12 = Heterosídeos Cianogênicos; 13 = Leucoantocianidinas; 14 = Óleos e Gorduras Fixas; 15 = Saponinas; 16 = Taninos; 17 = Triterpenos; 18 = Xantanas; EPPFCS = extrato de éter de petróleo de folhas de *Costus speciosus*; ECFCS = extrato clorofórmico de folhas de *Costus speciosus*; EEAFCS = extrato de etil acetato de folhas de *Costus speciosus*; EEFCS = extrato etanólico de folhas de *Costus speciosus*; EAFCS = extrato aquoso de folhas de *Costus speciosus*; EARCS = extrato aquoso de raiz de *Costus spicatus*; EACCS = extrato aquoso de caule de *Costus spicatus*; EAFCS² = extrato aquoso de folhas de *Costus spicatus*; EHERCS = extrato hidro-etanólico de raiz de *Costus spicatus*; EHECCS = extrato hidro-etanólico de caule de *Costus spicatus*; EHEFCS = extrato hidro-etanólico de folhas de *Costus spicatus*; EMFCS = extrato metanólico de folhas de *Costus spiralis*; CIFL = fração clorofórmica de extrato metanólico de folhas de *Costus spiralis*; AcFL = fração de etil acetato de extrato metanólico de folhas de *Costus spiralis*; EFL = fração etanólica de extrato metanólico de folhas de *Costus spiralis*; MFL = fração metanólica de extrato metanólico de folhas de *Costus spiralis*; EESC = extrato etanólico de caule de *Costus arabicus*; EELC = extrato etanólico de folhas de *Costus arabicus*; EACCS² = extrato aquoso de caule de *Costus spiralis*; EAFCS³ = extrato aquoso de folhas de *Costus spiralis*; (-) = ausência; (+) = presença; NT = não testado. Fonte: Autores (2021).

3.2 Atividades farmacológicas avaliadas

3.2.1 Atividade anti-inflamatória

Os artigos inclusos nessa revisão que realizaram testes acerca de atividade anti-inflamatória não trabalharam com todas as espécies que compõem o gênero *Costus*. Foram encontrados artigos que testaram extratos, frações e composto isolados somente das espécies: *Costus afer*, *Costus speciosus*, *Costus spicatus*, *Costus spiralis* e *Costus igneus*.

A fração hexânica de folhas de *Costus afer* (CAHLF) foi submetida a avaliação da atividade anti-inflamatória, utilizando diferentes modelos inclusive de artrite. Os resultados obtidos foram promissores e sugerem que esta fração possua elevado potencial para o tratamento da artrite (Tabela 3) (Anyasor *et al.*, 2014; Anyasor *et al.*, 2015). Ratos artríticos tratados com CAHLF tiveram uma redução significativa ($P < 0,05$) níveis de malondialdeído (MDA) no cérebro, fígado e rim em comparação com o grupo de controle (Anyasor *et al.*, 2014). Isso sugere que ratos artríticos tratados com CAHLF foram mais bem protegidos contra a insurgência proliferação de sinovite destrutiva (Maurice *et al.*, 1997; Tak, Zvaifler, Green & Firestein, 2000).

Em muitas articulações, doenças, os fatores pró-inflamatórios, como citocinas e prostaglandinas, juntamente com espécies reativas de oxigênio (ROS) e o óxido nítrico (NO) são liberados em locais de inflamação (Sakurai *et al.*, 1995). Esses fatores são associados com atividade supeóxido dismutase (SOD) muito baixa durante a inflamação. Isso pode ser responsável pela redução da atividade de SOD no grupo de controle em comparação com os tratados com CAHLF grupos. A atividade da SOD é um componente chave do sistema antioxidante celular, protege as células e a matriz extracelular dos efeitos nocivos do ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e os seus derivados, como o radical hidroxila ($\bullet OH$) (Afonso, Champy, Mitrovic, Collin & Lomri, 2007). SOD é conhecido por converter $O_2^{\bullet-}$ para H_2O_2 (Afonso *et al.*, 2007). Catalase (CAT) é conhecido por desintoxicar o H_2O_2 gerado na água e oxigênio (Anyasor *et al.*, 2014).

A elevação da atividade da CAT do tecido pode conferir proteção contra inflamação mediada por ROS nos grupos tratados com CAHLF, enquanto a redução do tecido CAT a atividade enzimática no grupo controle invariavelmente aumentaria o estresse oxidativo nos tecidos. Isso é porque o H_2O_2 gerado poderia ser convertido em HOCl, agente inflamatório que pode reagir com $O_2^{\bullet-}$ formar $\bullet OH$, que pode reagir e danificar a uma taxa de difusão controlada em quase todas as moléculas em células vivas. Oxidação de proteínas, lipídios, DNA e polissacarídeos mostraram estar aumentados em pacientes com artrite reumatóide (Hitchon & Ei-Gabalawy, 2004). A glutathione S-transferase (GST) catalisa a reação inicial envolvendo a conjugação de constituinte eletrofílico reativo com glutathione reduzida (GSH) removendo assim proteger as macromoléculas do tecido do efeito deletério da peroxidação lipídica mediada por ROS (Egwnyenga, Isamah & Nmorsi, 2004).

De *Costus speciosus* foram isoladas as seguintes sesquiterpenolactona: 22,23-dihydrospinas-terone (1), dehydrodihydrocostus lactone (mokko lactone) (2), dehydrocostus lactone (3), stigmasterol (4), arbusculin A (5), santamarine (douglanin) (6), reynosin (7) e specioic acid (8). Todos foram submetidos a avaliação da atividade sobre $IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF\alpha$, PGE_2 e Lipoxigenase. Os compostos de 1 a 4 reduziram os níveis de $IL-6$ e $TNF\alpha$. Todos os compostos reduziram os níveis de $IL-1\beta$ e PGE_2 e as substâncias 5 e 6 apresentaram melhor efeito inibitório sobre a $COX-2$ e Lipoxigenase (Tabela 3) (Al-Attas *et al.*, 2015).

Geralmente, as citocinas podem ser categorizadas como pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, dependendo de seus papéis na inflamação (Hopkins, 2003). Citocinas pró-inflamatórias, como $IL-1\beta$, $IL-6$ e $TNF-\alpha$ estão envolvidas em a iniciação e amplificação da inflamação, enquanto as citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, $IL-10$ e $TGF-\beta$) modulam negativamente esses eventos (Dinarello, 2000; Opal & DePalo, 2000). Tem sido mostraram que as citocinas pró-inflamatórias agem por ativação de fatores de transcrição (por exemplo, $NF-\kappa B$ e $AP-1$) e proteínas quinases (MAPK e PKC). Por sua vez, a expressão de muitos genes-alvo é aumentada para manter o estado inflamatório. Por exemplo, as citocinas podem ser responsáveis pela indução de várias enzimas (por exemplo, iNOS e $COX-2$) que são cruciais para iniciar e manter o processo inflamatório

processo (Kracht & Saklatvala, 2002). As lactonas sesquiterpênicas testadas causaram uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) com diminuição do nível das enzimas alvo (COX-2 e lipoxigenase-5) e subsequente redução de seu produto inflamatório (PGE2) de forma dose-dependente (Al-Attas *et al.*, 2015).

Outro estudo avaliou a atividade antinociceptivo (analgésico) do extrato metanólico obtido das folhas de *Costus spicatus* (MECs), apresentou significativo efeito antinociceptivo e parece que esta atividade tem relação com sua atividade anti-inflamatória (Tabela 3). Todos os resultados obtidos sugerem que o MECs possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, provavelmente mediadas pela inibição da síntese de prostaglandinas e pela inibição central mecanismos (Quintans-Junior *et al.*, 2010). Outro extrato aquoso de folhas de *Costus spicatus* (CSE) apresentou atividades anti-inflamatório e antinociceptivo (Tabela 3) (Picanço *et al.*, 2016). Estudos químicos levaram ao isolamento de três polissacarídeos neutros com atividade anti-inflamatório e atividades imunomoduladoras (da Silva & Parente, 2003).

As amostras CIFL, AcFL, EFL e MFL obtidas de *Costus spiralis* também mostraram efeito anti-inflamatório promissor da espécie (Tabela 3) (De Farias Silva *et al.*, 2021). O ácido acético inoculado induz irritação na membrana peritoneal mediada por macrófagos e mastócitos, liberando mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β , IL-8 e PGs. Estes mediadores, juntamente a outros simpatomiméticos induzem hiperalgesia, desencadeando reações motoras de contração/rotação abdominal e extensão de membros (Ribeiro *et al.*, 2000). Nesse sentido, as amostras CIFL, AcFL e EFL confirmam suas ações moduladores nestes mediadores inflamatórios, uma vez que inibiram significativamente as contorções. No teste de peritonite induzida por Zymosan A, também foi descrito ação significativa das amostras CIFL, AcFL, EFL e MFL na, comparados a droga de referência indometacina corroborando a atividade de modulação dos mediadores inflamatórios TNF- α , IL-1 β , IL-8 e PGs (De Farias Silva *et al.*, 2021; Ribeiro *et al.*, 2000).

No teste de formalina em ratos, a injeção intraplantar de formalina (solução de formaldeído a 1%) na pata induz uma resposta dividida em duas fases: uma fase curta que pode ser devido à estimulação química direta dos nociceptores, enquanto a segunda fase é dependente de mecanismos periféricos (Le Bars, Gozariu & Cadden, 2001). Durante o estágio neurogênico (0-5 min), as amostras não reduziram significativamente o tempo de lambida da pata. No estágio inflamatório (15-30 min), AcFL, EFL e MFL reduziram, porém CIFL não mostrou tempo significativo. Sendo assim, as frações AcFL, EFL e MFL possuem efeito antinociceptivo comparado a AINEs (De Farias Silva *et al.*, 2021; Le Bars *et al.*, 2001). Assim como no estudo de Anyasor *et al* (2014; 2015), de Farias Silva *et al* (2021) utilizou o mesmo modelo para avaliar a atividade anti-inflamatória em ratos artríticos e obtendo resultados semelhantes, porém após experimentar as amostras CIFL e MFL. CIFL diminuíram o edema da pata (a partir do 21º dia) após o estímulo com CFA, mas o mesmo resultado não foi observado em animais tratados com MFL.

Semelhante as demais espécies, extrato, frações e substância isolada de *Costus igneus* também apresentaram atividade anti-inflamatória e analgésica. MEC foi fracionado obtendo-se CEC, HEC, EtEC e BEC que foram submetidos aos testes de edema de pata, sendo que o CEC exibiu inibição significativa no edema de pata induzido por carragenina, enquanto HEC, EtEC e BEC mostrou efeitos anti-edematogênicos menores (Krishnan *et al.*, 2014). Esses resultados sugerem que os extratos atuam nos metabólitos do ácido araquidônico, que produzem um edema dependente da mobilização de neutrófilos (Just *et al.*, 1998). As atividades das enzimas COX, 5-LOX e 15-LOX em células mononucleares de rato foram significativamente maiores nos ratos induzidos por carragenina, indicando o aumento da produção de prostaglandinas (PGs) e leucotrieno (LT), sendo que o tratamento com MEC reduziu significativamente as atividades dessas enzimas (Krishnan *et al.*, 2014).

O tratamento com MEC diminuiu a infiltração de neutrófilos causada pela indução de carragenina. A atividade da enzima óxido nítrico sintase que gera NO, que é um vasodilatador potente e contribui para a formação de edema na inflamação aguda, foi significativamente maior nos ratos induzidos por carragenina, enquanto a atividade diminuiu significativamente nos

tratados com MEC grupo. Este resultado demonstra que o MEC tem um efeito inibitório sobre a produção de nitrito e isso pode ter contribuído para diminuir a formação de edema (Krishnan *et al.*, 2014).

Tabela 3. Atividade anti-inflamatória e analgésicos de *Costus afer*, *Costus speciosus*, *Costus spicatus*, *Costus spiralis* e *Costus igneus*.

Espécie	Amostra	Modelo	Resultados obtidos
<i>C. afer</i> ¹	CAHLF	Edema de pata induzido por carragenina em ratos	Via oral em doses de 100, 250 e 500 mg/kg suprimiu (P<0,05) o edema (dose-dependente) comparado ao grupo de controle, ligeiramente após 1 h e apreciavelmente após a 2ª h.
		Inflamação induzida pelo ácido araquidônico em ratos	Via oral em doses de 50–250 mg/kg suprimiu significativamente (P <0,05) o edema quando comparado com o grupo de controle.
		Artrite induzida por formaldeído em ratos	Via oral em doses de 50-250 mg/kg em ratos induzidos com artrite reduziu significativamente (P <0,05) a espessura do edema da pata comparado ao grupo de controle, onde o grupo tratado com a maior dose suprimiu a espessura do edema da pata a partir do 2º dia ao 7º dia, enquanto os outros grupos de tratamento mostraram do 3º dia ao 7º dia.
		Artrite induzida por CFA em ratos	Via oral em doses de 50-250 mg/kg para os grupos infectados com CFA teve uma espessura da pata significativamente (P <0,05) reduzida em comparação com o grupo de controle
<i>C. afer</i> ²	CAHLF	Artrite induzida por formaldeído em rato	Os ratos tratados com 50, 100 e 250 mg/kg reduziram significativamente (p <0,05) o HC, WBC, LC, NC, BEMC e PC em comparação ao grupo de controle
		Artrite induzida por CFA em ratos	O grupo tratado com 50, 100 e 250 mg/kg reduziu significativamente (p <0,05) o HC, WBC, LC, NC, BEMC e PC em comparação ao grupo de controle
<i>C. speciosus</i> ³	22,23-dihydrospinas-terone (1), dehydrodihydrocostus lactone (mokko lactone) (2), dehydrocostus lactone (3), stigmasterol (4), arbusculin A (5), santamarine (douglanin) (6), reynosin (7) e specioic acid (8)	Avaliação do nível de IL-1β	Compostos isolados 1–4 diminuiu o nível de IL-1β a uma extensão que não foi estatisticamente diferente do grupo não tratado. Os compostos 5 e 6 não diminuíram significativamente o nível de IL-1β. No entanto, todos os compostos diminuíram significativamente a IL-1β em comparação com o tratamento com PHA a 100 mM.
		Avaliação do nível de IL-6	Os compostos 1–4 tiveram a atividade mais alta, onde baixou o nível de IL-6 para controlar o valor. Apenas os compostos 5 e 6 não diminuíram significativamente o nível de IL-6 a 1 mM em comparação com o tratamento com PHA. Todos os compostos testados diminuíram significativamente a IL-6 a 100 mM.
	Avaliação do nível de TNF-α	Os compostos 1–4 a 100 mM reduziram o nível de TNF-α a ponto de não haver diferença estatística em relação ao grupo de controle. As amostras testadas a 10 mM causaram uma diminuição relacionada à concentração no nível de TNF-α, mas não conseguiram atingir os valores de controle. Os compostos 5 e 7 não diminuíram significativamente o nível de TNF-α em 1 mM quando comparados ao grupo tratado com PHA.	
	Avaliação do nível de PGE2	A maioria dos compostos a 100 mM diminuiu significativamente os níveis de PGE2 do grupo tratado com PHA sem qualquer diferença estatística do grupo não tratado, exceto 5 e 6.	
	Avaliação do nível de lipoxigenase-5	Os compostos 1–4 reduziram os níveis de COX-2 e lipoxigenase-5 a um ponto que não foi estatisticamente diferente do grupo de controle. Os compostos 5 e 6 não diminuíram	
	Avaliação do nível de COX-2		

significativamente os níveis de COX-2 e lipoxigenase-5 a 1 mM, em comparação com o tratamento com PHA. No entanto, todos os compostos diminuiram os níveis de COX-2 e lipoxigenase-5 na concentração de 100 mM em comparação com o tratamento com PHA.

<i>C. spicatus</i> ⁴	MECs	Contorções induzidas por ácido acético em camundongos	Em todas as doses, foi capaz de inibir as contorções induzidas por ácido acético em camundongos.
		Dor induzida por formalina em camundongos	Efeitos analgésicos na primeira (0–5 min) e na segunda fase (15–30 min) da dor induzida por formalina, onde todas as doses bloquearam significativamente a dor inflamatória.
		Teste de placa quente com camundongos	Doses de 200 e 400 mg/kg causaram um aumento significativo na latência de resposta do teste de placa quente quando comparados aos animais do grupo controle.
		Teste Rota-Rod com camundongos	Os camundongos não apresentaram alterações significativas no desempenho motor com doses de 100, 200 ou 400 mg/kg.
		Teste de edema induzido por carragenina em camundongos	Doses de 200 e 400mg/kg (i.p.) exibiu efeito anti-inflamatório, com interferência na síntese do mediador inflamatório.
<i>C. spicatus</i> ⁵	CSE	Indução de edema de pata em camundongos	Reduziu significativamente o edema em todas as concentrações testadas (1,25; 2,5; 5,0; 7,5 e 10 mg/kg/25 mL PBS) quando comparado com BAV sozinho
		Teste de formalina em ratos	Demonstrou o efeito analgésico na primeira (0–5 min) e na segunda fases (20–30 min) da dor induzida por BAV, onde na segunda fase as concentrações mais baixas exibiram potencial analgésico ligeiramente superior.
		Peritonite induzida por veneno de B. atrox em camundongos	Diminuiu significativamente o número de leucócitos nas três concentrações mais baixas, indicando efeito na migração de células inflamatórias induzida pela administração de BAV.
		Atividade coagulante no plasma humano	As concentrações não inibiram a atividade coagulante de BAV.
		Atividade hemorrágica em ratos	Não inibiu significativamente a hemorragia induzida por BAV.
<i>C. spiralis</i> ⁶	CIFL;AcF; MFL	Método hemolítico indireto	Não inibiu a atividade de PLA2 de BAV.
		Contorções abdominais induzidas por ácido acético em ratos	A administração de CIFL, AcFL e EFL inibiu significativamente as contorções em 73,5 ± 8,4% (p <0,001), 56,7 ± 8,9% (p <0,001) e 61,1 ± 3,6% (p <0,001), respectivamente, em relação aos controles. MFL não mostrou inibição significativa em 6,3 ± 3,0%, em relação aos controles.
		Teste de formalina em ratos	Durante o estágio neurogênico (0-5 min), as amostras não reduziram significativamente o tempo de lambida da pata. No estágio inflamatório (15-30 min), AcFL, EFL e MFL reduziram significativamente o tempo de lambida da pata em 69,6 ± 11,9% (p <0,001), 58,2 ± 9,4% (p <0,01) e 79,6 ± 8,3% (p <0,001), respectivamente. Em 32,7 ± 21,3%, CIFL não mostrou tempo significativamente reduzido de lambida da pata.
		Teste de placa quente com ratos	Não reduziu significativamente a latência de reação do estímulo térmico.
		Teste de peritonite induzida por Zymosan A em ratos	Migração celular foi significativamente reduzida em animais tratados com droga de referência (67,2 ± 3,0%; p <0,001), CIFL (61,8 ± 11,4%; p <0,001), AcFL (58,7 ± 8,3%; p < 0,001), EFL (39,2 ± 5,0%; p <0,001) e MFL (64,8 ± 4,4%; p <0,001)
Artrite induzida por CFA em ratos	Tanto a droga padrão (16° - 21° dias) quanto o CIFL diminuiram o edema da pata (a partir do 21° dia) após o estímulo com CFA. O mesmo não foi observado em animais tratados com MFL.		

<i>C. igneus</i> ⁷	β -amyrin	Edema de pata induzido por carragenina em ratos Secreção de PGE2 e IL-6 em hPBMCs induzidos por LPS Translocação de NF-kB induzida por LPS em hPBMCs	Diminuição significativa no edema foi observada de uma maneira dependente da dose e 100 μ g mostraram cerca de 97% no edema inibiu significativamente a secreção de PGE2 e IL-6 de maneira dependente da concentração e a inibição máxima foi mostrada por 20 μ g As células tratadas com β -amyrin inibiram significativamente a ativação de NF-kB de uma maneira dependente da concentração
	MEC	Edema de pata induzido por carragenina em ratos Atividade da ciclooxigenase (COX) e das lipoxigenases (5-LOX e 15-LOX) em células Atividade da mieloperoxidase (MPO) e do óxido nítrico sintase (NOS) no tecido da pata	Exerceu inibição do edema de 69 e 80% em 3 e 5 h, respectivamente. O pré-tratamento de MEC diminuiu significativamente a atividade COX. A atividade de 15-LOX e 5-LOX diminuíram significativamente em ratos tratados com 100 mg/kg de MEC 100 mg/kg diminuiu significativamente a atividade de MPO e NOS
	CEC	Edema de pata induzido por carragenina em ratos Inibição de COX-2, mieloperoxidase (MPO) e óxido nítrico sintase (NOS) no tecido da pata	Dose de 50 mg/kg de peso corporal, CEC exibiu inibição significativa no edema de pata induzido por carragenina em 47 e 63% em 3 e 5 h. O tecido da pata de ratos administrados com 50 mg/kg exerceu um efeito inibitório significativo de 70% na atividade COX-2 e o restante é a atividade COX-1 (30%), também diminuiu significativamente a atividade de MPO quando comparado com ratos induzidos por carragenina. A CEC exerceu efeito inibitório significativo sobre a atividade da NOS em relação ao controle da carragenina.
	AEC; EEC; HEC; EtEC; BEC	Edema de pata induzido por carragenina em ratos	AEC e EEC tiveram um efeito inibitório de 43 e 50% em 3 h e 65 e 69% em 5 h, respectivamente. HEC, EtEC e BEC mostraram efeitos anti-edematogênicos de 36, 42 e 28% em 3 horas e um efeito inibitório de 50, 60 e 48% foi observado em 5 horas

LEGENDA: CAHLF = fração hexânica de folhas de *Costus afer*; CFA = Complete Freund's Adjuvant; HC = contagem de hematócritos; WBC = contagem de leucócitos; LC = contagem de linfócitos; NC = contagem de neutrófilos; BEMC = contagem de basófilos, eosinófilos e monócitos; PC = contagem de plaquetas; PHA = fitohemaglutinina; IL-1 β = interleucina-1 β ; IL-6 = interleucina-6; TNF- α = fator de necrose tumoral- α ; COX-2 = ciclooxigenase-2; PGE2 = prostaglandina E2; MECs = extrato metanólico de folhas de *Costus spicatus*; CSE = Extrato aquoso de folhas de *Costus spicatus*; BAV = Veneno de *Bothrops atrox*; PBS = solução salina tamponada com fosfato; PLA2 = fosfolipases A2; CIFL = fração de clorofórmio de folhas de *Costus spiralis*; AcFL = fração de acetato de etila de folhas de *Costus spiralis*; EFL = fração de etanol de folhas de *Costus spiralis*; MFL = fração de metanol de folhas de *Costus spiralis*; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; ALP = fosfatase alcalina; AEC = Extrato aquoso de folhas de *Costus igneus*; MEC = extrato metanólico de folhas de *Costus igneus*; EEC = extrato etanólico de folhas de *Costus igneus*; HEC = extrato hexânico de folhas de *Costus igneus*; CEC = extrato clorofórmico de folhas de *Costus igneus*; EtEC = extrato de etil acetato de folhas de *Costus igneus*; BEC = extrato de n-Butanol de folhas de *Costus igneus*. 1- Anyasor *et al.*, 2014; 2- Anyasor *et al.*, 2015; 3- Al-Attas *et al.*, 2015; 4- Quintans Junior *et al.* 2010; 5- Picanço *et al.*, 2016; 6- De Farias Silva *et al.*, 2021; 7- Krishnan *et al.*, 2014. Fonte: Autores (2021).

3.2.2 Atividades antidiabética e urolítica

Em estudo foi avaliada a atividade antioxidante da costunolida e eremanthin em vários órgãos como cérebro, pâncreas, fígado, coração e rins que foram danificados pelo estresse oxidativo devido ao diabetes induzido pela estreptozotocina. A diabetes mellitus induzida por injeção única intraperitoneal de STZ em ratos machos, sendo estabilizada nestes ratos ao longo de um período de 7 dias. Os animais de controle foram tratados com tampão citrato (pH-4.5). Após 7 dias, o sangue foi coletado por punção sinocular e o nível de glicose plasmática de cada rato foi determinado. Ratos com uma faixa de glicose plasmática em jejum de 280–350 mg/dl foram considerados diabéticos e incluídos no estudo (Tabela 4) (Eliza *et al.*, 2010).

Os resultados obtidos após tratamento diário com costunolide e eremanthin para ratos diabéticos induzidos por STZ mostram aumento da magreza (SOD, CAT e GPx). Esses resultados retratam o mecanismo de proteção do costunolida e do eremanthin, reduzindo o dano oxidativo e fortalecendo o pool de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos na célula. Pode-se assim afirmar que o tratamento de ratos diabéticos induzidos por STZ com costunolida e eremanthin isolados de *Costus speciosus* amenizou as condições de estresse oxidativo, indicando a natureza protetora desses compostos (Tabela 4) (Eliza *et al.*, 2010). Nesse sentido, os efeitos antioxidantes do costunolida e do eremanthin reflete sua contribuição no equilíbrio homeostático de oxidantes em células e tecidos, podendo atuar de forma preventiva ou ajudando na terapia de doenças decorrentes de tal desequilíbrio antioxidante, como a diabetes (Barbosa, 2010).

Em outro estudo o extrato etanólico das raízes de *Costus speciosus* foi testado quanto a efeitos na expressão gênica e atividades de enzimas glicolíticas. Sessenta ratos albinos machos (120 ± 20 g de peso e 6 meses de idade) foram utilizados e divididos em 6 grupos (n = 10). Dois grupos serviram como controles diabéticos e não diabéticos. Quatro grupos de animais diabéticos-STZ receberam *Costus speciosus* oral (CSREt) em doses de 200, 400 e 600 mg/kg de peso corporal e 600 μ g/kg de peso corporal da droga padrão glibenclamida por 4 semanas. O efeito anti-hiperglicêmico de CSREt foi dependente da dose e seu efeito hipoglicêmico se deve a presença de eremanthin (substância ativa de *Costus speciosus*), exercido por meio da potencialização da síntese e liberação de insulina das células beta existentes, além de aumentar a sensibilidade da insulina aos tecidos à captação de glicose. (Tabela 4) (Ali *et al.*, 2014).

O diabetes tipo 2 é uma doença que se caracteriza por diminuição da secreção pancreática de insulina e uma diminuição da ação da insulina ou resistência à insulina nos 5 órgãos periféricos, resultando em hiperglicemia e glicotoxicidade: responsável por um estresse oxidativo crônico no tecido, originando complicações crônicas do diabetes. A resistência à insulina é inicialmente observada no tecido muscular, onde concentração crescente de insulina é necessária para permitir a captação de glicose pelo miócito (Marcondes, 2007). Nesse sentido, CSREt se mostra relevante, uma vez que melhorou a atividade e a expressão gênica de receptores de insulina A (IRA) e das enzimas catabólicas da glicose hepática como glucoquinase (GK), aldolase, piruvato quinase (PK) e succinato desidrogenase (SDH) em harmonia, aumentando o nível de expressão gênica do gene da insulina e os níveis séricos de insulina, contribuindo no equilíbrio glicêmico de ratos diabéticos, com potencial preventivo da glicotoxicidade acerca de prevenir complicações crônicas advindas da diabetes (Ali *et al.*, 2014; Marcondes, 2007).

Outro estudo utilizou extrato metanólico de folhas de *Costus speciosus* (COS) para avaliar efeitos inibitórios nas atividades enzimáticas que foram medidas usando α -amilase pancreática suína e α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae*. A atividade inibitória da α -glucosidase foi detectada com um CI_{50} de 67,5 μ g/L, que foi significativamente menor do que o valor de CI_{50} da Acarbose (p <0,01), medicamento padrão. Os efeitos inibitórios da α -amilase ocorreram em uma concentração comparativamente maior de extrato com um CI_{50} de 5,88 mg/mL que foi significativamente maior do que o valor de CI_{50} da Acarbose (p <0,01). COS (250 μ g/mL) demonstrou efeitos inibitórios sobre a formação de frutamina e a reticulação de proteína induzida por glicação que estavam em paridade com 1 mg/mL de aminoguanidina foram detectados. Essas

descobertas fornecem evidências científicas para apoiar o uso de *Costus speciosus* para efeitos hipoglicêmicos com uma vantagem adicional em desacelerar a glicação de proteínas (Tabela 4) (Perera *et al.*, 2015).

A α -glicosidase e a α -amilase são enzimas responsáveis pelo processamento de carboidratos complexos, glicoproteínas e glicolipídeos. Sendo assim, os efeitos inibitórios da α -glicosidase e da α -amilase contribuem para o controle glicêmico pós-branchial, confirmando a relevância dos extratos testados (Rosak, 2002; Seo *et al.*, 2005). Além disso, nesse estudo foi demonstrado a ação de desaceleração na glicação de proteínas. Os produtos da glicação avançada, como a frutossamina, são capazes de modificar irreversivelmente, as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas podendo ser os principais responsáveis pelas complicações em pacientes diabéticos (Barbosa, 2008). Nesse sentido, sugere-se que folhas de *Costus speciosus* possa contribuir na prevenção de complicações diabéticas advindas de produtos de proteínas glicadas (Perera *et al.*, 2015).

As folhas de *Costus spiralis* também foram testadas quanto a avaliação a atividade inibitória de α -glucosidase (AGI) de extratos e compostos deles isolados. Frações de hexano, acetato de etila, metanol e frações aquosas foram obtidas por partição de um extrato de metanol bruto de folhas secas de revelou que a atividade AGI estava confinada à fração de acetato de etila. A purificação desta fração produziu schaftoside e isoschaftoside. As atividades AGI das duas flavonas foram menores do que a fração de acetato de etila, mas comparáveis com a do fármaco antidiabético acarbose. O valor de CI_{50} da fração de acetato de etila foi 1,95-, 2,34- e 2,22 vezes maior do que aqueles da acarbose, schaftoside e isoschaftoside, respectivamente.

Os flavonoides são responsáveis por inúmeras funções nas plantas e possui características muito importantes quanto a suas propriedades farmacológicas (Dos Santos & Farias Rodrigues, 2017). A ingestão de flavonoides, tanto em sua forma isolada, quanto contidos em extratos de plantas ou frutas influencia a absorção dos carboidratos ingeridos, exercendo efeito hipoglicemiante por aumentar a sensibilidade a insulina e/ou inibidor da absorção intestinal de glicose em humanos e em ratos saudáveis e portadores de diabetes tipo II (Valle, 2016). Os resultados demonstram pela primeira vez que o schaftoside e o isoschaftoside são responsáveis, em parte, pela atividade AGI de *Costus spiralis*. e suportam a hipótese original de que *Costus spiralis* exibe propriedades anti-hiperglicêmicas resultantes da atividade AGI conferida pela presença de flavonoides (Tabela 4) (De Oliveira *et al.*, 2018).

O estudo com extrato das folhas de *Costus pictus* (CPE) avaliou efeitos na função das células L e na secreção de Peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), usando o modelo de células L de GLUTag murino estabelecido e buscou investigar seus potenciais efeitos citoprotetores contra os efeitos prejudiciais do palmitato e citocinas em células β pancreáticas usando células BRIN-BD11 (Patibandla *et al.*, 2020). A capacidade das células L de secretar GLP-1 em resposta direta aos nutrientes intestinais luminais pode ser o principal mecanismo de secreção de GLP-1. O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é um hormônio multifacetado com amplo potencial farmacológico que atua na estimulação da secreção de insulina dependente da glicose, diminuição do esvaziamento gástrico, inibição da ingestão de alimentos, aumento da natriurese e diurese e modulação da proliferação de células β de roedores (Müller *et al.*, 2019).

O CPE aumentou significativamente a porcentagem de células viáveis BRIN-BD11 e GLUTag e protegeu as células BRIN-BD11 contra a toxicidade induzida por palmitato e citocinas pró-inflamatórias. O CPE aumentou a secreção aguda de GLP-1 por 6,4-16,3 vezes das células GLUTag em concentrações baixas (1,1 mM) e altas (16,7 mM) de glicose ($P < 0,01$). Tal resultado considera-se promissor quanto a utilização de CPE em situação de diabetes, uma vez que o GLP-1 possui ação anorexigênica e insulínica (Müller *et al.*, 2019). A expressão do gene antioxidante (Nrf2, Cat & Gpx1) e pró-proliferativa (Erk1 e Jnk1) foi regulada positivamente por cultura de 24h com CPE, enquanto o fator de transcrição pró-inflamatório NF- κ B foi regulado negativamente. Em conclusão, o CPE estimula agudamente a secreção de GLP-1 a partir de células L GLUTag, e isso pode ser parcialmente responsável por suas propriedades antidiabéticas (Tabela 4) (Patibandla *et al.*, 2020).

Espécies de do gênero *Costus*, como a *Costus arabicus*, também são utilizadas na medicina popular de algumas regiões do Brasil como parte para o tratamento de nefrolitíase, conhecida popularmente como pedra nos rins. Um estudo teve como objetivo avaliar extrato aquoso de *Costus arabicus* (EACA) quanto a inibição de crescimento de cristais de oxalato de cálcio e adesão às células epiteliais renais (De Cógáin *et al.*, 2015). Geralmente o tratamento adequado da nefrolitíase pode ser dividido em três partes: tratamento da cólica renal, tratamento do cálculo e terapêutica da doença litiásica (Riella, 2003). Sendo assim, EACA mostra-se promissor quanto a seu uso para situações de nefrolitíase, uma vez que a EACA pode interromper a calculogênese ao interagir com as superfícies de cristal de CaOx. (Tabela 5) (De Cógáin *et al.*, 2015).

Outro estudo avaliou os efeitos nefroprotetores da fração solúvel em etanol de *Costus spicatus* (ESCS) em um modelo de lesão renal aguda (LRA) em ratos Wistar e induziu a precipitação de oxalato de cálcio por oxalato de sódio em amostras de urina. Doses diferentes de ESCS (30, 100 e 300 mg/kg) foram administradas por via oral por 5 dias. Os parâmetros urinários foram medidos nos dias 1, 3, 5 e 7. A precipitação do oxalato de cálcio foi induzida em amostras de urina com ESCS a 0,05, 0,5 e 5 mg/mL (Tabela 5) (Moreno *et al.*, 2021).

Usando um modelo de LRA induzida por rabiomiólise em ratos, ESCS mitigou significativamente o dano renal induzido por lesão renal aguda. Quanto aos cristais, diminuiu significativamente a precipitação de cristais na urina de participantes saudáveis de forma dependente da dose na formação e nas áreas médias dos cristais. Além disso, a ESCS modificou a proporção dos dois tipos de cristais. Esses resultados são promissores uma vez que sugerem que ESCS inibe a formação e reduz a agregação de cristais, reduzindo diretamente a formação de cálculos renais. Porém, a possibilidade de que tais efeitos sejam totalmente reproduzidos em organismos vivos complexos ainda é especulativa, uma vez que os cálculos renais são formados na urina recém-produzida, mas não anula os resultados de que ESCS tem importantes efeitos preventivos contra esta condição (Tabela 5) (Moreno *et al.*, 2021).

Tabela 4. Atividade antidiabética de *Costus speciosus*, *Costus spiralis* e *Costus pictus*.

Espécie	Amostra	Modelo	Resultados	
<i>C. speciosus</i> ¹	CSREt	<i>Diabetes melittus</i> induzida por STZ em ratos	Ação dependente da dose, maiores doses a diminuição dos níveis de glicose no sangue e indução das atividades hepáticas de GK, SDH, aldolase, PK e GS, aumento de insulina sérica e glicogênio hepático em ratos tratados com uma dose de 600 mg/kg e menos efeito com uma dose baixa de 200 mg/kg em comparação com o medicamento padrão glibenclamida	
			BRIN-BD11	25 e 50 µg/mL causaram reduções significativas na viabilidade celular (P <0,0001) em 24 e 48 h. As concentrações de 12,5 e 6,25 µg/mL aumentaram a viabilidade das células BRIN-BD11 (P <0,01 e P <0,05, respectivamente) após 24 h de tratamento. O tratamento por 48 h causou aumentos significativos (P <0,0001) na viabilidade das células em todas as concentrações entre 0,39 e 12,5 µg/mL.
			GLUtag	50 µg/mL e acima reduziram a viabilidade celular significativamente (P <0,0001) ao longo de 24 horas de tratamento e não mostraram qualquer melhora ao longo de 48 horas. Aumento significativo da viabilidade celular (P <0,01) em concentrações de 3,125 e 6,25 µg/mL em 24 h. O tratamento por 48 h a 12,5 µg/mL aumentou ligeiramente a viabilidade (P <0,05) e as concentrações entre 1,56 e 6,25 µg/mL também aumentaram a viabilidade celular (P <0,001).
<i>C. pictus</i> ²	CPE	Níveis de proteína	BRIN-BD11	O tratamento de 6,25 µg/mL por 24 h diminuiu significativamente os níveis de proteína regulada de Pcsk1, Pcsk2 e Pdx1.
			GLUtag	Ambos os níveis de proteína Pcsk1 e Pcsk2 permaneceram inalterados após 24 h de tratamento com 6,25 µg/mL de CPE. A expressão de Nfkb p65 foi significativamente reduzida.
		secreção de insulina e GLP-1	BRIN-BD11	6,25, 12,5 e 25 µg/mL aumentou a secreção de insulina significativamente em 1,6-1,7 vezes em concentrações baixas e 1,3-1,6 vezes em altas concentrações de glicose, embora a glicose alta não tenha conseguido aumentar a secreção de insulina dessas células.
			GLUtag	25 e 50 µg/m estimulou a secreção de GLP-1 em 2,9-6,4 vezes com glicose baixa (1,1 mM) e 3,8-16,3 vezes com glicose alta (16,7 mM). Inesperadamente, a glicose alta não teve efeito sobre a secreção de GLP-1 em comparação à glicose baixa. No entanto, os efeitos secretores de 50 µg/mL com alta glicose foram significativamente maiores do que os respectivos efeitos com baixa glicose.
<i>C. speciosus</i> ³	COS	Efeito inibidor da α-amilase	O CI ₅₀ foi de 5,88 mg/mL, que foi significativamente maior do que o valor de IC ₅₀ do inibidor padrão Acarbose (262,54 µg/mL) para amilase pancreática porcina (p <0,01)	
		Efeito inibidor da α-glucosidase	O efeito inibitório da α-glucosidase observado com folhas COS foi significativamente maior do que o efeito inibitório da α-amilase (p <0,01).	
		Efeito inibitório na formação de frutossamina	Inibição da formação de frutossamina em 47,95% e redução significativa da frutossamina relativa com uma inibição de 53,42% na presença de 250 µg/mL e 89,95% na presença de 5 mg/mL de COS (p <0,01).	
		Efeito inibidor da glicação	Os efeitos inibitórios da COS foram observados com as concentrações de 1 e 5 mg/mL e a inibição durou até mesmo no dia 30.	
		Efeito inibidor de reticulação de proteína induzida por glicação	A inibição observada após 14 dias de incubação com 2 mg/mL de COS. O efeito inibidor de COS foi observado mesmo em uma concentração mais baixa (250 µg/mL) de COS	

<i>C. spiralis</i> ⁴	EA ECS		CI ₅₀ = 408,40 mg/mL
	Schaftoside 1	Atividade inibidora de α-glicosidase	CI ₅₀ = 954,12 mg/mL
	Isoschaftoside 2		CI ₅₀ = 910,50 mg/mL
<i>C. speciosus</i> ⁵	Costunolide; eremanthin	glicose plasmática em ratos	Tratados com costunolida e eremanthin (20 mg/kg/60 dias) apresentaram diminuição da glicemia de forma dependente do tempo.
		tolerância oral à glicose em ratos	Os ratos diabéticos tratados mostraram diminuição significativa (p <0,05) no nível de glicose plasmática após 120 e 180 min.
		TBARS	A administração oral por 60 dias mostrou uma diminuição significativa (p <0,05) nos níveis de TBARS nos tecidos.
		Glutathione reduzida (GSH) e enzimas antioxidantes em ratos	Costunolida e eremanthin (20 mg/kg pc), houve um aumento no nível de GSH e da atividade antioxidante enzimática (P <0,05) e do cérebro, coração, fígado, pâncreas e rins. Esses resultados foram significativos comparáveis aos da insulina.

LEGENDA: CSREt = Extrato etanólico de raízes de *Costus speciosus*; STZ = estreptozotocina; MTT = brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio; CPE = extrato etanólico de folhas de *Costus pictus*; GLP-1 = peptídeo semelhante a glucagon 1; BRIN-BD11 = linha celular derivada de um insulinooma de rato; Pcsk1 = Proproteína Convertase Tipo 1; Pcsk2 = Proproteína Convertase Tipo 2; Pdx1 = homeobox pancreático e duodenal 1; Nfkb p65 = subunidade do fator nuclear kappa B; COS = extrato metanólico de folhas de *Costus speciosus*; EA ECS = extrato de etil acetato de folhas de *Costus spiralis*; 1- Ali *et al.*, 2014; 2- Patibandla *et al.*, 2020; 3- Perera *et al.*, 2015; 4- De Oliveira *et al.*, 2018; 5- Eliza *et al.*, 2010. Fonte: Autores (2021).

Tabela 5. Atividade urolítica de *Costus arabicus* e *Costus spicatus*.

Espécie	Amostra	Modelo	Resultados obtidos
<i>C. arabicus</i> ¹	EACA	Efeito na cristalização de CaOx e a interação dos cristais de CaOx com o epitélio renal	Diminuíram o crescimento dos cristais de uma forma dependente da concentração e o pré-revestimento de cristais com EACA impediu sua adesão às células MDCK, enquanto o pré-tratamento das células não mostrou nenhum efeito.
<i>C. spicatus</i> ²	ESCS	Efeitos nefroprotetores e antiliteráticos em um modelo pré-clínico de lesão renal aguda e nefrolitíase in vitro.	Exerceu um efeito nefroprotetor significativo ao aumentar a excreção urinária de proteínas totais, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio e cloreto. Todos os grupos que foram tratados com ESCS exibiram uma redução de suas lesões topológicas e modulação significativa do estado redox do tecido. Também um efeito dependente da concentração na cristalização dos cristais urinários, com redução do tamanho e proporção dos cristais monohidratados.

LEGENDA: EACA = Extrato aquoso de *Costus arabicus*; MDCK = Rim canino de Madin Darby; ESCS = fração solúvel em etanol de *Costus spicatus*; 1- De Cógain *et al.*, 2015; 2- Moreno *et al.*, 2021. Fonte: Autores (2021)

3.2.3 Atividade antimicrobiana

Para confirmar os relatos de uso popular do gênero *Costus*, os extratos aquosos obtidos do caule e das folhas de *Costus spiralis* foram testados, em ensaio de disco-difusão em meio ágar sabouraud, contra duas espécies de *Candida*: *C. albicans* e *C. parapsilosis*, utilizando água destilada como controle negativo e Fluconazol como controle positivo. Os resultados expuseram que tais amostras não apresentaram atividade antifúngica para três concentrações testadas (Tabela 6) (Sousa, *et al.*, 2018).

Outros relatos também demonstraram inatividade antifúngica dos extratos de diclorometano e de metanol de *Costus spiralis* contra *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus ochraceou*. Porém outras espécies pertencentes a Ordem Zingiberale apresentou atividades antifúngicas por conter constituintes menos polares como curcuminóides, pironas de kava e gingeróis isolados. Dessa forma, pode-se relacionar a maior polaridade do extrato aquoso a ineficácia da atividade antifúngica, uma vez que os compostos com atividade antifúngica foram extraídos com solvente de menor polaridade (Habsah *et al.*, 2000; Sousa *et al.*, 2018; Braga *et al.*, 2007).

Para avaliar a atividade antimicrobiana e antifúngica de raízes *Costus speciosus*. Obteve-se primeiramente o óleo essencial a partir de raízes secas, o extrato metanólico e o extrato etanólico contendo diosgenina que foi isolado e epoxidado usando ácido m-cloroperbenzóico para produzir epóxido de diosgenina. Os resultados mostraram que o tratamento *in vitro* de fungos *Microsporum gypseum*, *M. canis*, *Candida albicans* pelo óleo essencial levou a rupturas de hifas e mudanças na forma dos esporos do fungo (Tabela 6). Os fungos filamentosos possuem como elemento constituinte básico a hifa, onde a partir dela formam-se esporos, para propagação das espécies. Nesse sentido, o óleo essencial estudado demonstra promissora atividade no controle da propagação dos fungos testados (Al-Kattan & Khayyat, 2017; dos Santos & Junior, 2015).

Os estudos sobre a atividade antimicrobiana mostraram alta inibição do crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* quando testados com extrato de óleo essencial. Os extratos de metanol e etanol exibiram um efeito inibitório sobre os fungos, leveduras e bactérias, enquanto o ingrediente epóxido de diosgenina constituinte do óleo apresentou maior atividade inibitória do crescimento *in vitro* do que a diosgenina contra *M. gypseum*, *C. albicans* e *C. tropicalis*. A atividade antimicrobiana de raízes de *Costus speciosus* contra os microrganismos testados pode estar associada com a presença de compostos fenólicos e da saponina diosgenina (Ariharan, Devi, Rajakokhila, & Prasad, 2012; Al-Kattan & Khayyat, 2017).

Ainda no que diz respeito aos rizomas da espécie *Costus speciosus*, o extrato de metanol total (TME), frações (FAECTME, FAETM, FCTME, FHCTME; Tabela 6) e diferentes extrativos, bem como os sesquiterpenos: lactona dehidrodihydrocostus (1), lactona dehidrocostus (2), arbusculina A (3), santamarina (4), reinosina (5) e ácido especioico (6) isolados das raízes foram avaliados quanto aos seus potenciais antimicrobianos. *B. cereus* teve seu crescimento inibido por TME, suas frações e os isolados 5 e 6, enquanto *C. albicans* teve seu crescimento inibido somente por TME, FCTME, FHCTME e o isolado 6. Os compostos 5 e 6 pertencem ao grupo de lactonas sesquiterpênicas, um dos maiores grupos de metabólitos secundários em plantas, sendo um dos principais mecanismos de defesa das plantas contra os ataques microbianos. As atividades dos extratos e frações podem estar associadas a diferença de solubilidade dos compostos presentes (Ibrahim, *et al.*, 2019).

Quanto às bactérias *S. aureus* e *E. coli*, a FCTME demonstrou efeito apenas contra o crescimento de *S. aureus*. As concentrações mínimas dos compostos isolados foram avaliadas e o composto 6 demonstrou o melhor desempenho quando a concentração mínima necessária para atuar, sugerindo que o mesmo possui desempenho promissor como agente antimicrobiano (Ibrahim, *et al.*, 2019).

Em um terceiro estudo avaliando atividade antimicrobiana de raízes de *Costus speciosus*. Os extratos em diferentes polaridades de solventes orgânicos demonstraram inibição das bactérias *S. aureus*, *S. epidermidis* e *B. subtilis*, assim como nos fungos *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*, *T. rubrum* e *M. grisea*. Para avaliação da concentração mínima para inibição foram

utilizados somente os compostos costunolida e eremanthin que foram eficientemente inibidores de fungos, mas a atividade antibacteriana não foi significativa para os dois metabólitos isolados (Tabela 6; Duraipandiyan, *et al.*, 2012).

Percebe-se, ao decorrer dos três últimos estudos abordados que a ação antimicrobiana das raízes da espécie *Costus speciosus* depende da polaridade do solvente utilizado na extração, onde quanto menos polar, mais compostos são extraídos e desempenham atividade antimicrobiana (Martins, Lopes & Andrade, 2013). Além disso, os compostos isolados diosgenina (Al-Kattan & Khayyat, 2017), reinosina, ácido especioico (Ibrahim, *et al.*, 2019), costunolida e eremanthin (Duraipandiyan, *et al.*, 2012) mostraram efeito significativamente maior em todos os estudos quando comparados aos extratos testados, demonstrando potencial promissor da espécie na atividade antimicrobiana.

Quanto à espécie *Costus arabicus*, os extratos etanólicos de caules e de suas folhas não foram eficientes e suficientes para cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* com CIM entre 12 e ≥ 1.024 mg/mL. Todavia, quando os extratos foram combinados em concentração subinibitória (CIM= 8-64 mg/mL) com os antibióticos gentamicina, canamicina, amicacina e neomicina houve uma intensificação dos seus efeitos, em que o extrato etanólico acabou apresentando sensibilidade para cepas Gram-negativas. Há de ser ressaltado que houve efeito fototóxico do extrato etanólico das folhas contra *E. coli* e *S. aureus*, mas foi inferior comparado a toxicidade do norfloxacino e 8-metoxipsoraleno. Tais resultados inferem que essa espécie possa atuar de forma sinérgica com outros antibacterianos já utilizados na prática clínica, principalmente em casos de bactérias multidroga-resistentes. (Tabela 6; Coutinho, Costa, Lima, Falcão-Silva & Siqueira-Júnior, 2010; Cunha, *et al.*, 2011).

Tabela 6. Atividade antimicrobiana de *Costus arabicus*, *Costus speciosus* e *Costus spiralis*.

Espécie	Amostra	Modelo	Resultados
<i>C. arabicus</i> ¹	EELC; EESC	Teste antibacteriano e modulação da atividade antibiótica (<i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i>)	<i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> CIM entre 512 e > 1.024 mg/mL, antibióticos + extratos – CIM= 8-64 mg /m; EELC CIM= valor (Gram-negativa multirresistente)
		Ensaio fototóxico	EELC < ativo norfloxacina e 8-metoxipsoraleno.
<i>C. speciosus</i> ²	HERCS	Difusão de disco com bactérias	Halo (mm)= <i>S. aureus</i> = 15/2,5 mg/disco, <i>S. epidermidis</i> : 15/ 5 mg/disco e <i>B. subtilis</i> =12/ 2,5 mg/disco.
		Difusão de disco com fungos	Inibiu significativamente o crescimento de <i>T. mentagrophytes</i> a 0,125 mg/mL, <i>E. floccosum</i> a 0,250 mg/mL, <i>T. rubrum</i> a 0,125 mg/mL e <i>M. grisea</i> a 0,125 mg/mL
	CERCS	Difusão de disco com bactérias	Halo (mm) <i>S. aureus</i> =12/ 2,5 mg/disco, <i>S. epidermidis</i> =13 /2,5 mg/disco e <i>B. subtilis</i> = 9/ 5 mg/disco.
		Difusão de disco com fungos	Inibiu moderadamente o crescimento de fungos testados
	EAERCS	Difusão de disco com bactérias	Halo (mm) <i>S. aureus</i> = 10/ 5 mg/disco, <i>S. epidermidis</i> = 9 / 5 mg/disco e <i>B. subtilis</i> =9 / 5 mg/disco.
		Difusão de disco com fungos	Inibiu moderadamente o crescimento de fungos testados
	MERCs	Difusão de disco com bactérias	Halo (mm)= <i>S. aureus</i> = 14 / 2,5 mg/disco, <i>S. epidermidis</i> =12/ 2,5 mg/disco e <i>B. subtilis</i> = 10/ 5 mg/disco.
		Difusão de disco com fungos	Inibiu moderadamente o crescimento de fungos testados
	WERCS	Difusão de disco com bactérias	Não inibiu nenhuma bactéria testada
		Difusão de disco com fungos	Não inibiu nenhum fungo testado.
Costunolide; Eremanthin	Microdiluição	Costunolide CIM (µg/mL)= <i>T. entagrophytes</i> = 62,5; <i>T. simii</i> =31,25; <i>T. rubrum</i> 296=31,25; <i>T. rubrum</i> 57=62,5; <i>E. floccosum</i> =125; <i>Scopulariopsis sp</i> =250; <i>A. niger</i> =250; <i>C. lunata</i> =125 e <i>M. grisea</i> = 250 Eremanthin CIM (µg/mL)= <i>T. mentagrophytes</i> =125; <i>T. simii</i> =62,5; <i>T. rubrum</i> 296=62,5; <i>T. rubrum</i> 57=250; <i>E. floccosum</i> =125 ; <i>A. niger</i> =125, <i>C. luneta</i> =250e <i>M. grisea</i> =250.	
<i>C. speciosus</i> ³	TME	Difusão de disco com bactérias e fungos	Halo (mm) <i>B. cereus</i> = 13 ; <i>C. albicans</i> = 15
	FAECTME		Halo (mm): <i>B. cereus</i> = 13
	FAETM		Halo (mm): <i>B. cereus</i> = 13
	FCTME		Halo (mm): <i>S. aureus</i> e <i>B. cereus</i> = 11 e 19; <i>C. albicans</i> = 12
	FHCTME		Ação moderada contra <i>B. cereus</i> e <i>C. albicans</i>
	Compostos isolados: diidrodehydrocostusiacetone (1), desidrocostuslactona (2), arbusculin A (3), santamarine (4), reynosin (5) e ácido	Microdiluição bactéria e fungos	5 e 6 efeito em <i>B. cereus</i> ; 6 promissor contra <i>C. albicans</i> . Demais não mostrou atividade ou fraca em <i>r Candida</i> . CIM (µg/mL)- 5 em <i>B. cereus</i> =385; 6 em <i>S. aureus</i> >150; <i>E. coli</i> = 400; <i>B. cereu</i> = 550 e <i>C. albicans</i> =320

especioico (6)			
<i>C. speciosus</i> ⁴	Óleo essencial bruto		Halo (mm): <i>M. gypseum</i> = 85; <i>M. canis</i> = 85; <i>C. albicans</i> = 85, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> \cong 100, <i>Strephylococcus aureus</i> = 60
	Extrato metanólico	Difusão com bactérias e com fungos	Halo (mm): <i>M. gypseum</i> = 85; <i>M. canis</i> = 75; <i>C. albicans</i> = 80, <i>P. aeruginosa</i> = 60, <i>Strephylococcus aureus</i> = 50.
	Epóxido de diosgenina		Halo (mm): <i>M. gypseum</i> = 76; <i>M. canis</i> = 82; <i>C. albicans</i> = 25
	Extrato etanólico		Halo (mm): <i>Microsporum gypseum</i> = 85; <i>M. canis</i> = 79; <i>C. albicans</i> = 62, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> = 50 <i>Strephylococcus aureus</i> = 60 mm.
<i>C. spiralis</i> ⁵	WELCSp	difusão em disco com fungos	Sem halo <i>C. albicans</i> e <i>C. parapsilosis</i> (18 mg/mL, 9 mg/mL e 4,5 mg/mL)
	WESCSp		

LEGENDA: WESCSp = Extrato Aquoso obtido do caule de *Costus spiralis*; WELCSp = Extrato Aquoso obtido das folhas de *Costus spiralis*; EELC = extrato etanólico de folhas de *Costus arabicus*; EESC = extrato etanólico de caules de *Costus arabicus*; HERCS = extrato hexânico de rizomas de *Costus speciosus*; CERCS = extrato clorofórmico de rizomas de *Costus speciosus*; EAERCS = extrato de acetato de etila de rizomas de *Costus speciosus*; MERCs = extrato metanólico de rizomas de *Costus speciosus*; WERCS = extrato aquoso de rizomas de *Costus speciosus*; TME = extrato metanólico total de raízes de *Costus speciosus*; FAECTME = fração de acetato de etila:clorofórmico de extrato metanólico total de raízes de *Costus speciosus*; FAETM = fração de acetato de etila de extrato metanólico total de raízes de *Costus speciosus*; FCTME = fração clorofórmica de extrato metanólico total de raízes de *Costus speciosus*; FHCTME = fração de hexano:clorofórmico de extrato metanólico total de raízes de *Costus speciosus*; 1- Cunha *et al.*, 2011; 2- Duraipandiyani *et al.*, 2012; 3- Ibrahim *et al.*, 2019; 4- Al-Kattan & Khayat, 2017; 5- Sousa *et al.*, 2018. Fonte: Autores (2021).

4. Considerações Finais

O gênero demonstrou atividades promissoras nos cenários de inflamação e de diabetes induzida. As espécies presentes na maioria dos estudos avaliados foram *Costus speciosus*, *Costus spiralis* e *Costus spicatus*, sendo a primeira espécie com a maior quantidade de estudos realizados.

Na atividade anti-inflamatória, atribui-se seus efeitos a presença de compostos antioxidantes cujo mecanismos não foram completamente elucidados. Os testes realizados em ratos mostraram efeitos anti-inflamatório *in vivo*, o que suporta o uso de plantas do gênero no tratamento de afecções inflamatórias, entretanto são necessários mais estudos para que possam descrever detalhadamente aspectos toxicológicos das espécies do gênero, assegurando sua segurança para fins terapêuticos.

Na atividade antidiabética, todas as espécies estudadas demonstraram efeitos hipoglicêmico e antioxidante em ratos com diabetes induzida, dando suporte ao uso de plantas do gênero no controle glicêmico e na prevenção de complicações advindas da diabetes. Entretanto, assim como na atividade anti-inflamatória, reitera-se a necessidade de estudos toxicológicos para assegurar a segurança dos usuários e então desenvolver estudos que avaliem as espécies em humanos.

Na atividade urolítica, as espécies testadas demonstraram bons resultados quanto ao tratamento de nefrolitíase, mas há a necessidade de mais experimentos em modelos humanos para que sua ação local seja avaliada.

Na atividade antimicrobiana contra fungos, as espécies testadas não demonstraram efeitos promissores quanto aos seus extratos, sendo o óleo essencial de *Costus speciosus* a amostra com maior efeito antifúngico. Por outro lado, contra bactérias, extratos de menor polaridade demonstraram atividade relevante, assim como os compostos isolados testados. Não foi possível interpretar os mecanismos de ação envolvidos a esses compostos, mas sugere-se que possam contribuir na terapêutica juntamente com outros fármacos antimicrobianos. Portanto, conclui-se que o gênero *Costus* possui relevância medicinal com estudos que suportam o uso popular, confirmando atividades biológicas das espécies, porém ainda são necessários outros ensaios que avaliem a segurança dos compostos presentes nas espécies do gênero para futuros ensaios clínicos.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho gostariam de agradecer ao Programa de Educação Tutorial da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará pela oportunidade de aprendizagem com o grupo e suporte para a realizar desse estudo.

Referências

- Ariharan, V. N., Devi, V. M., Rajakokhila, M., & Prasad, P. N. (2012). Antibacterial activity of *Costus speciosus* rhizome extract on some pathogenic bacteria. *International journal of advanced life sciences*, 1(4).
- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint bone spine*, 74(4), 324-329.
- Al-Attas, A. A., El-Shaer, N. S., Mohamed, G. A., Ibrahim, S. R., & Esmat, A. (2015). Anti-inflammatory sesquiterpenes from *Costus speciosus* rhizomes. *Journal of ethnopharmacology*, 176, 365-374.
- Ali, H. A., Almaghrabi, O. A., & Afifi, M. E. (2014). Molecular mechanisms of anti-hyperglycemic effects of *Costus speciosus* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi medical journal*, 35(12), 1501.
- Al-Kattan, M. O., & Khayyat, S. A. (2017). Antimicrobial activity and Chemical analyses of oil constituents of Medicinal Plant *Costus speciosus* (Koen.).
- Anyasor, G. N., Onajobi, F. D., Osilesi, O., & Adebawo, O. (2015). Hematological and lipid profile evaluation of a hexane fraction of *Costus* after leaves in arthritic rats. *Pharmaceutical biology*, 53(11), 1671-1676.
- Anyasor, G. N., Onajobi, F., Osilesi, O., Adebawo, O., & Oboutor, E. M. (2014). Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Costus* after Ker Gawl. hexane leaf fraction in arthritic rat models. *Journal of ethnopharmacology*, 155(1), 543-551.
- Araújo, F. P. D., & Oliveira, P. E. (2007). Biologia floral de *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe (Costaceae) e mecanismos para evitar a autopolinização. *Brazilian Journal of Botany*, 30(1), 61-70.

- Barbosa, J. H., Oliveira, S. L., & Seara, L. T. (2008). O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(6), 940-950.
- Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. D. C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de nutrição*, 23(4), 629-643.
- Benevides, C. M. de J. ., Costa, C. C. M. ., Cardoso, Y. P. ., Lopes, M. V. ., Montes, S. de S. ., & Souza, A. C. dos S. . (2020). Heat treatment effect study on bioactive compounds of unconventional food plants. *Research, Society and Development*, 9(11), e46691110045. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10045>
- Braga, F. G., Bouzada, M. L. M., Fabri, R. L., Matos, M. D. O., Moreira, F. O., Scio, E., & Coimbra, E. S. (2007). Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 111(2), 396-402.
- Brasil (1999). Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999: Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 1(18).
- Cavalcanti, D. R., & Albuquerque, U. P. (2013). The “hidden diversity” of medicinal plants in northeastern Brazil: diagnosis and prospects for conservation and biological prospecting. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Brasil (2019). *Cartilha de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. (4th ed.). Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo.
- Coutinho, M. A., Muzitano, M. F., & Costa, S. S. (2009). Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Revista Virtual de Química*, 1(3), 241-256.
- Coutinho, H. D. M., Costa, J. G. M., Lima, E. O., Falcão-Silva, V. S., & Siqueira-Júnior, J. P. (2010). Increasing of the Aminoglicosyde Antibiotic Activity Against a Multidrug-Resistant E. coli by Turnera ulmifolia L. and Chlorpromazine. *Biological Research For Nursing*, 11(4), 332–335.
- Cunha, A. (org). (2014). *Farmacognosia e Fitoquímica*. 4ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian
- Cunha, F. A., Matias, E. F., Brito, S. V., Ferreira, F. S., Braga, J. M. A., Costa, J. G., & Coutinho, H. D. (2011). In vitro antibacterial, phototoxic, and synergistic activity of ethanol extracts from *Costus cf. arabicus* L. *Journal of medicinal food*, 14(9), 964-968.
- da Conceição Santos, R., da Silva Lima, V., do Nascimento Nunes, J. V., Feitosa, J. M., Ramos, R. M., da Silva Siqueira, J., Ferreira, L. R. D., de Lima, A. R. & da Silva, G. C. (2020). Aspectos biológicos do gênero *Costus* com ênfase na *Costus spiralis*. *Brazilian Journal of Development*, 6(10), 78703-78716.
- da Silva, B.P., & Parente, J.P. (2003). Bioactive polysaccharides from *Costus spicatus*. *Carbohydr Polym*. 51:239–242.
- de Cógáin, M. R., Linnes, M. P., Lee, H. J., Krambeck, A. E., de Mendonça Uchôa, J. C., Kim, S. H., & Lieske, J. C. (2015). Aqueous extract of *Costus arabicus* inhibits calcium oxalate crystal growth and adhesion to renal epithelial cells. *Urolithiasis*, 43(2), 119-124.
- de Farias Silva, D., Simões Bezerra, P. H., Lopes de Sousa Ribeiro, L., Viana, M., de Lima, A. A., da Silva Neto, G. J., Teixeira, C. S., Machado, S. S., Alexandre Moreira, M. S., Delatorre, P., Campesatto, E. A., & Rocha, B. (2021). *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe leaves fractions have potential to reduce effects of inflammatory diseases. *Journal of ethnopharmacology*, 268.
- de Oliveira, A. P., Coppede, J. S., Bertoni, B. W., Crotti, A. E., França, S. C., Pereira, A. M. S., & Taleb-Contini, S. H. (2018). *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe: A Novel Source of Flavones with α -Glycosidase Inhibitory Activity. *Chemistry & biodiversity*, 15(1), e1700421.
- dos Santos, E. R. D., & Junior, P. A. H. (2015). Material Complementar ao livro Sistemática Vegetal I: Fungos.
- Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006. (2006, 22 junho). Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília.
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.
- dos Santos, D., & Farias Rodrigues, M. (2017). Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(3), 29-35.
- Duarte, R. C., Andrade, L. A., & Oliveira, T. (2017). Revisão da planta *Costus Spiralis* (JACQ.) Roscoe: pluralidade em propriedades medicinais.
- Duraipandiyar, V., Al-Harbi, N. A., Ignacimuthu, S., & Muthukumar, C. (2012). Antimicrobial activity of sesquiterpene lactones isolated from traditional medicinal plant, *Costus speciosus* (Koen ex. Retz.) Sm. *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 13. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-13>
- Egwunyenga, A. O., Isamah, G., & Nmorsi, O. P. (2004). Lipid peroxidation and ascorbic acid levels in Nigeria children with acute falciparum malaria. *African Journal of Biotechnology*, 3(10), 560-563.
- Eliza, J., Daisy, P., & Ignacimuthu, S. (2010). Antioxidant activity of costunolide and eremanthin isolated from *Costus speciosus* (Koen ex. Retz) Sm. *Chemico-Biological Interactions*, 188(3), 467-472.
- Habsah, M., Amran, M., Mackeen, M. M., Lajis, N. H., Kikuzaki, H., Nakatani, N., Rahman, A. A., Ghafar & Ali, A. M. (2000). Screening of Zingiberaceae extracts for antimicrobial and antioxidant activities. *Journal of ethnopharmacology*, 72(3), 403-410.
- Hitchon, C. A., & El-Gabalawy, H. S. (2004). Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 6(6), 1-14.
- Hopkins, S. J. (2003). The pathophysiological role of cytokines. *Legal Medicine*, 5, S45-S57.
- Ibrahim, S. R. M., Ahmed El-Shaer, N. S. A., Asfour, H. Z., Elshali, K. Z., Awad Shaaban, M. I., Al-Attas, A. A. M., & Allah Mohamed, G. A. (2019). Antimicrobial, quorum sensing, and antiproliferative activities of sesquiterpenes from *Costus speciosus* rhizomes. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(1), 109-115.

- Just, M. J., Recio, M. C., Giner, R. M., Cullar, M. J., Manez, S., & Bilia, A.R. (1998) Anti-inflammatory activity of unusual Lupane saponins from *Bupleurum frutescens*. *Planta Med.*, 64,404–407
- Kracht, M., & Saklatvala, J. (2002). Transcriptional and post-transcriptional control of gene expression in inflammation. *Cytokine*, 20(3), 91-106.
- Krishnan, K., Mathew, L. E., Vijayalakshmi, N. R., & Helen, A. (2014). Anti-inflammatory potential of β -amyryn, a triterpenoid isolated from *Costus igneus*. *Inflammopharmacology*, 22(6), 373-385.
- Le Bars, D., Gozariu, M., & Cadden, S. W. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacological reviews*, 53(4), 597-652.
- Marcondes, J. A. M. (2003). Diabete melito: fisiopatologia e tratamento. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 5(1), 18-26.
- Martins, C. R., Lopes, W. A., & Andrade, J. B. D. (2013). Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*, 36(8), 1248-1255.
- Maurice, M. M., Nakamura, H., Van der Voort, E. A., Van Vliet, A. I., Staal, F. J., Tak, P. P., ... & Verweij, C. L. (1997). Evidence for the role of an altered redox state in hyporesponsiveness of synovial T cells in rheumatoid arthritis. *The Journal of Immunology*, 158(3), 1458-1465.
- Moreno, K. G. T., Junior, A. G., Dos Santos, A. C., Palozi, R. A. C., Guarnier, L. P., Marques, A. A. M., & de Barros, M. E. (2021). Nephroprotective and antilithiatic activities of *Costus spicatus* (Jacq.) Sw.: Ethnopharmacological investigation of a species from the Dourados region, Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 266, 113409.
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., Seeley, R. J., Stemmer, K., Tang-Christensen, M., Woods, S. C., DiMarchi, R. D., Tschöp, M. H. & Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism*, 30, 72-130.
- Oliveira, F., Akisue, G., & Akisue, M. K. (2014). Farmacognosia identificação de drogas vegetais.
- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
- Paes, L. S., Mendonça, M. S., & Casas, L. L. (2013). Aspectos Estruturais e fitoquímicos de partes vegetativas de *Costus spicatus* (Jacq.) Sw. (Costaceae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15(3), 380-390.
- Patibandla, C., Khan, Z. I., MacGregor, L., Campbell, M. J., & Patterson, S. (2020). *Costus pictus* D. Don leaf extract stimulates GLP-1 secretion from GLUTag L-cells and has cytoprotective effects in BRIN-BD11 β -cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 260.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.
- Pereira, M. M., & Bossolani, G. D. P. (2020). O uso de flavonoides no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. *Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES*, 3(4).
- Perera, H. K. I., Premadasa, W. K. V. K., & Poongunran, J. (2015). α -glucosidase and glycation inhibitory effects of *costus speciosus* leaves. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-9.
- Picanço, L. C. D. S., Bittencourt, J. A. H. M., Henriques, S. V. C., da Silva, J. S., Oliveira, J. M. D. S., Ribeiro, J. R., Sanjay, A. B., Carvalho, J. C. T., Stie, D. & Silva, J. O. D. (2016). Pharmacological activity of *Costus spicatus* in experimental *Bothrops atrox* envenomation. *Pharmaceutical biology*, 54(10), 2103-2110.
- Quintans Junior, L. J., Santana, M. T., Melo, M. S., de Sousa, D. P., Santos, I. S., Siqueira, R. S., Lima, T. C., Silveira, G. O., Antonioli, A. R., Ribeiro, L. A. A. & Santos, M. R. (2010). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Costus spicatus* in experimental animals. *Pharmaceutical biology*, 48(10), 1097-1102.
- Ribeiro, R. A., Vale, M. L., Thomazzi, S. M., Paschoalato, A. B., Poole, S., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2000). Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *European journal of pharmacology*, 387(1), 111-118.
- Rosak, C. (2002). The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *Journal of Diabetes and its Complications*, 16(1), 123-132.
- Riella, M. C. (2003). Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. In *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos* (pp. 1033-1033).
- Sakurai, H., Kohsaka, H., Liu, M. F., Higashiyama, H., Hirata, Y., Kanno, K., Saito, I. & Miyasaka, N. (1995). Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *The Journal of clinical investigation*, 96(5), 2357-2363.
- Seo, W. D., Kim, J. H., Kang, J. E., Ryu, H. W., Curtis-Long, M. J., Lee, H. S., Yang, M. S. & Park, K. H. (2005). Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(24), 5514-5516.
- Silva, M. B., Nicoli, A., Costa, A. S. V., Brasileiro, B. G., Jamal, C. M., Silva, C. A., Paula Júnior, T.J & Teixeira, H. (2008). Ação antimicrobiana de extratos de plantas medicinais sobre espécies fitopatogênicas de fungos do gênero *Colletotrichum*. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 10(3), 57-60.
- Singh, P., Khosa, R. L., Srivastava, S., Mishra, G., Jha, K. K., Srivastava, S., Sangeeta, Verma, R. K. & Tahseen, M. A. (2014). Pharmacognostical study and establishment of quality parameters of aerial parts of *Costus speciosus*—a well known tropical folklore medicine. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(6), 486-491.
- Soares, N., Santos, P., Vieira, V., Pimenta, V., & Araújo, E. (2016). Técnicas de prospecção fitoquímica e sua importância para o estudo de biomoléculas derivadas de plantas. *Enciclopédia Biosfera*, 13(24).

Sousa, W. C., Rocha, J. D., Conceição, E. C. D., Almeida, L. M., Chen, L. C., Borges, L. L., & Bailão, E. F. L. C. (2018). In vivo assessment of cyto/genotoxic, antigenotoxic and antifungal potential of *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe leaves and stems. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 90(2), 1565-1577.

Tak, P. P., Zvaifler, N. J., Green, D. R., & Firestein, G. S. (2000). Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunology today*, 21(2), 78-82.

Valle, I. F. A. D. (2016). Análise do efeito dos flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura.