

Perfil toxicológico das fases II e III do exsudato extraído do fruto de *Mangifera indica* L

Perfil toxicológico de las fracciones II y III de exudado extraído del tallo de la fruta de *Mangifera indica* L

Toxicological profile of phases II and III of the extracted exudate *Mangifera indica* L. fruit

MSc. Eduardo Henrique da Silva Ramos, DraC. Helena Simões Duarte, Dr. George Chávez Jiménez

Departamento de Morfología e Fisiología Animal, Bioquímica e Biofísica, Farmacología e Fisiología (DMFA). Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Recife, Pernambuco, Brasil.

RESUMO

Introdução: as plantas representam ainda uma importante fonte de matéria prima para a confecção de medicamentos. Mas, apesar do grande número de espécies vegetais no Brasil, apenas uma pequena parcela tem sido estudada adequadamente. A *Mangifera indica* L, hoje integrante da flora brasileira, tem em suas diferentes partes, substâncias ativas importantes, embora não haja na literatura informações sobre os efeitos dos componentes existentes no exsudato do pedúnculo do fruto, principalmente das suas fases de separação espontânea.

Objetivo: avaliação das respostas espontâneas em ratos, sob o efeito das frações II e III do exsudato do pedúnculo do fruto de *Mangifera indica*.

Métodos: a obtenção do exsudato do pedúnculo dos frutos de *M. indica* de espécimes obtidos do Campus da Universidade Federal Rural de Pernambuco foi providenciada. Após um período de decantação de seis dias, espontaneamente, foram visualizadas quatro fases distintas. Das fases dois e três, após os devidos processos de separação e pesagens, alíquotas de 0,5 mL foram administradas, intraperitonealmente, em cada animal, sendo a atividade espontânea observada por 100 min.

Resultados: em relação ao grupo controle, foram observadas respostas comportamentais sugestivas, tais como cauda erguida, dificuldade de movimento das pálpebras, coçar o focinho, hipnose, balançar a cabeça, reflexo de espirrar, prostração, caminhar arrastando-se, estiramento do corpo, coçar o abdome, coçar o olho e sedação. Estas respostas apresentaram intervalos temporais de ocorrência característicos.

Conclusões: as respostas observadas sugerem que importantes mecanismos fisiológicos sejam oportunamente acionados quando os animais estão sob os efeitos dos constituintes químicos das fases 2 e 3, do exsudato de *Mangifera indica*; podendo, a partir de estudos posteriores, conduzir para a descoberta de novas fontes de substâncias naturais ativas com atividade biológica importantes que poderão ser aplicadas na medicina.

Palavras chave: *Mangifera indica*, atividade espontânea.

RESUMEN

Introducción: las plantas representan una importante fuente de materia prima para la fabricación de medicamentos. A pesar del gran número de especies de plantas en Brasil, sólo una pequeña parte se ha estudiado adecuadamente.

Mangifera indica L., miembro de la flora brasileña, tiene importantes sustancias activas en sus diversas partes, aunque no existe información en la literatura sobre los efectos de los componentes existentes en el exudado del pedúnculo del fruto, en especial la separación espontánea de fases.

Objetivo: evaluar las respuestas espontáneas en ratones adultos bajo la influencia de las fracciones II y II de los exudados del tallo de la fruta *Mangifera indica*.

Métodos: se proporcionó el exudado obtenido del tallo de *M. indica* frutas especímenes obtenidos del Campus UFRPE. Después de un período de sedimentación de seis días, cuatro fases distintas se observaron de forma espontánea. En las fases dos y tres, después de la separación y los procesos de pesaje, alícuotas de 0,5 ml, se administraron por vía intraperitoneal en cada animal, y se observó la actividad espontánea durante 100 min.

Resultados: en comparación con el grupo control, las respuestas conductuales sugerentes se observaron tales como cola hacia arriba, dificultad de movimiento de los párpados, picazón en la nariz, la hipnosis, sacudida de la cabeza, estornudos reflejo, postración, caminar arrastrando, estirar el cuerpo, prurito de abdomen, rascarse el ojo y la sedación. Estas respuestas presentan intervalos de tiempo característicos de ocurrencia.

Conclusiones: las respuestas sugieren que los mecanismos fisiológicos importantes se activan apropiado, cuando los animales se encuentran bajo los efectos de los componentes químicos incluidos en la fase II y III. Sobre la base de estudios adicionales, conducir al descubrimiento de nuevas fuentes de sustancias activas naturales con actividad biológica importante puede ser aplicado en la medicina.

Palabras clave: *Mangifera indica*, actividad espontánea.

ABSTRACT

Introduction: the plants still represent an important source of raw material for making medicines. Despite the large number of plant species in Brazil, only a small portion has been adequately studied. *Mangifera indica* L, a member of the Brazilian

flora, has important active substances in its various parts, although there is information in the literature on the effects of existing components in the exudate of the fruit peduncle, especially the spontaneous separation of phases.

Objective: evaluation of spontaneous responses in rat adults under the influence of the fractions II and III of the exudates from the stalk of the *Mangifera indica* fruit.

Methods: the exudate obtained from the stalk of *M. indica* fruits specimens obtained from the Campus UFRPE was provided. After a settling period of six days, four distinct phases were spontaneously seen. In phases two and three, after the separation and weighing processes, 0.5 mL aliquots were administered intraperitoneally in each animal, and the spontaneous activity was observed for 100 min.

Results: compared with the control group, suggestive behavioral responses were observed such as tail up, difficulty of movement of the eyelids, itchy nose, hypnosis, shaking his head, sneezing reflex, prostration, walking dragging, stretching the body, itchy abdomen, scratching the eye and sedation. These responses presented characteristic time intervals for occurrence.

Conclusions: the responses suggested that important physiological mechanisms are appropriately triggered when the animals are under the effects of the chemical constituents included in the phase II and III. Based on further studies, lead to the discovery of new sources of natural active substances with important biological activity that can be applied in medicine

Key words: *Mangifera indica*, spontaneous activity.

INTRODUÇÃO

A necessidade de solucionar problemas foi, é, e continuará sendo a grande alavanca que impulsiona a humanidade. A dor fez com que o homem buscasse o analgésico; a doença, o remédio. Portanto, é fácil inferir que o uso de partes de plantas e animais no combate às doenças seja tão antigo quanto à própria humanidade.¹

A utilização de plantas medicinais está em continua expansão no âmbito mundial. A crescente busca por agentes terapêuticos derivados de espécies vegetais justifica-se pelo surgimento de doenças ainda sem tratamento apropriado e pelo crescimento do conhecimento científico a respeito dos fitofármacos como importantes alternativas terapêuticas.²

No Brasil, o uso de plantas é um hábito bem difundido devido ao contexto histórico cultural do país. Até a primeira metade do século XX, o Brasil era essencialmente rural e usava amplamente a flora medicinal. Hoje, a medicina popular do país é reflexo das uniões étnicas entre os diferentes imigrantes e os inúmeros povos autóctones que difundiram o conhecimento das ervas locais e de seus usos, transmitidos e aprimorados de geração a geração.³

Dentre as plantas medicinais encontradas no Brasil, encontramos a *Mangifera indica* L. (manga), originária da Ásia Meridional e Arquipélago Indiano. A planta é nativa do Ceilão e regiões do Himalaia, onde aparece em florestas. A primeira difusão desde a região de origem foi feita pelo chinês Hwen Tisang que, visitando o

Indostão, entre 622 e 645 a.C., levou a manga para outras nações. O Brasil foi o primeiro da América a cultivar a mangueira que foi trazida pelos portugueses no século XVI e plantada no Rio de Janeiro, de onde difundiu-se para todo o país, chegando em 1700 em Itamaracá na Bahia, às Antilhas em 1742 e depois ao México juntamente com o cafeeiro.⁴

A *M. indica* popularmente conhecida como mangueira é uma planta amplamente empregada na medicina popular, sendo considerada laxativa, antigripal, utilizada no combate à tosse, ao escorbuto, à anemia, diurética etc.⁵ As folhas, frutos e outras partes da planta são usados em muitos países para fins medicinais. Segundo alguns autores, o xarope das folhas e da polpa da fruta é recomendado contra tosse e bronquite pelo conteúdo em terebintina, que é um bom expectorante; a casca da árvore cozida é eficiente no combate às cólicas em geral, e a casca e as folhas são também empregadas no combate às diarreias, a asma e em algumas infecções gonocócicas.⁶

Quando realizamos uma revisão de literatura encontramos várias atividades biológicas atribuídas às várias partes da *M. indica* L. tais como: atividade antioxidante,⁷⁻⁸ antidiabética,⁹⁻¹⁰ antiviral,¹¹⁻¹² antialérgica e anti-helmíntica,¹³⁻¹⁴ antiparasitária,¹⁵ antitumoral e anti-HIV,¹⁶⁻¹⁷ antiespasmódica e antipirética,¹⁸⁻¹⁹ imunomodulatória,²⁰⁻²¹ antidiarréica,²² anti-inflamatório,²³⁻²⁴ antimicrobiano,²⁵⁻²⁶ dentre outras atividades.

Desta forma, ratifica-se a importância e necessidade dos estudos com produtos naturais, e vislumbrando o potencial farmacológico da família Anacardiaceae e reconhecendo a importância do gênero *Mangifera*, optamos por enveredar os estudos da espécie *M. indica* L., mais especificamente do exsudato desta planta, cujos estudos farmacológicos ainda são escassos, o que poderá conduzir para a descoberta de novas fontes de substâncias naturais ativas com atividade biológica.

MÉTODOS

Local do Experimento

Este ensaio foi realizado nas dependências do Laboratório de Farmacologia da Área de Farmacologia e Fisiologia do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal-DMFA, da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Material Botânico

Mangifera indica (variedade Espada) utilizada para coleta do exsudato encontraram-se no Campus da Universidade Federal Rural de Pernambuco e foram identificadas pela especialista Ladjane C. Gomes sendo um exemplar depositado no Herbário Vasconcelos Sobrinho-PEURF, da UFRPE sobre o nº de registro 363.

Coleta do Material

O exsudato foi coletado dos frutos de *M. indica* do Campus da Universidade Federal Rural de Pernambuco, em vários Departamentos nos meses de janeiro e fevereiro de 2006. Esta extração ocorreu na parte que une o fruto ao galho da árvore, sendo diretamente armazenados em tubos de ensaio.²⁷ Os tubos foram identificados com

um código T1, T2, T3 e assim sucessivamente, logo após sendo levados para a refrigeração a 4 C° em refrigerador Cânsul 270 L no laboratório de Farmacologia do DMFA. Após seis dias foi observado que o exsudato se fracionava naturalmente em quatro fases distintas mediante suas densidades.²⁷ Enumeramos cada fase com um número em algarismo romano, começando da menos para a mais densa em I, II, III e IV. Para obtenção de 100 mL de látex de *M. indica* foram necessários 50 frutos de tamanho variando entre 8-10,2 cm.

Identificação Fitoquímica

Foi realizado por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) com fase fixa composta por placas com sílica gel F₂₅₄ e como fase móvel o sistema de solventes HEX, AcOEt e reveladores específicos para cada classe de compostos.

Animais utilizados

Neste trabalho, foram empregados 8 animais, *Rattus norvegicus albinus*, da variedade wistar, albinos suíços, machos, pesando em média 180 g; provenientes do biotério do Departamento supra citado. Estes foram acondicionados em gaiolas adequadas, recebendo ração específica da LABIN Ltda, sem suplementação de antibióticos e água *ad libitum*.

Bioensaio

Para avaliação da toxicidade aguda seguiu-se as normas preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004).²⁸ Cada animal foi marcado com uma solução de ácido pícrico em uma parte do corpo, o primeiro na cabeça, o segundo na cauda, o terceiro na parte lateral direita e o quarto na parte lateral esquerda, isto para auxiliar a notificação da sintomatologia individual. Depois foi administrado em cada um dos quatro animais, uma dose de 0,5 mL das fases II e III do exsudato, via intraperitoneal, com seringa de 1 mL, sendo cada animal colocado na gaiola de acondicionamento, logo após foram observados as respostas referentes ao comportamento espontâneo por animal, notificando-se em tabelas toda a sintomatologia apresentada por cada um num período de 100 min ininterruptos para posterior análise. Um grupo controle também foi utilizado como referência, onde os animais recebiam alíquotas de 0,5 ml de solução salina de NaCl a 0,9 %. Durante um período de 1 hora e 40 min os animais ficaram sob observação direta, onde as respostas referentes ao comportamento espontâneo por animal, foram registradas em tabelas, bem como o respectivo intervalo temporal de ocorrência. Após este período de observação os animais ficavam sob observação episódica por 48 horas.

Foram considerados como críticos os animais que exibiram respostas fisiológicas significativas, em relação ao grupo controle, sem a necessidade de se chegar ao óbito.²⁹⁻³²

Análise Estatística

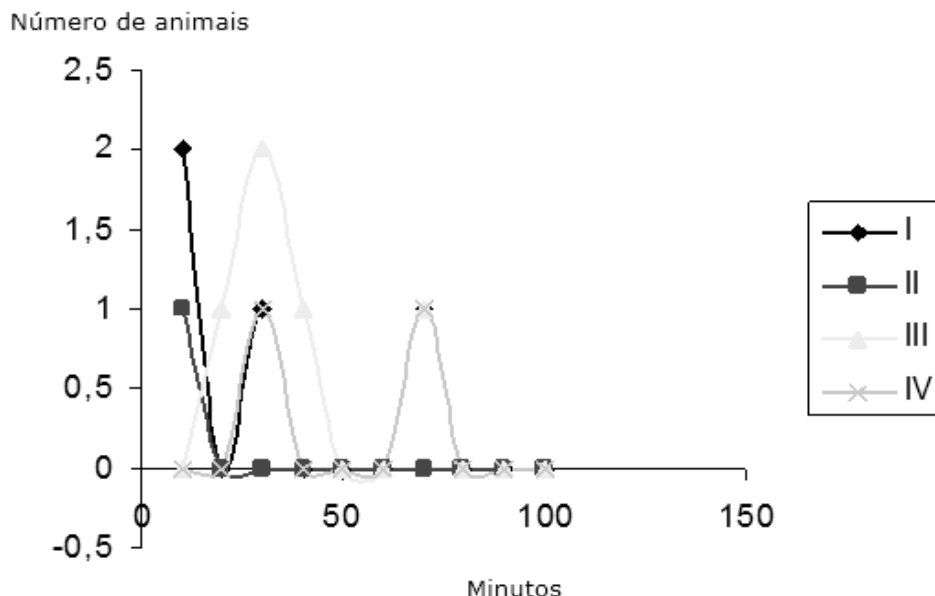
Os resultados foram expressos como média \pm D.P. As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo teste de Bonferroni com intervalo de confiança de 95 %, utilizando-se o software *Graph Pad prism*. 5.0. Valores de "p" menores que 0,05, foram considerados significativos.

RESULTADOS

Após a análise do látex em Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foram identificados apenas terpenos, com ênfase maior para os triterpenos. Nas condições de realização do presente trabalho, procurou-se identificar o perfil de ocorrência sintomatológica das diferentes frações obtidas espontaneamente do exsudato de *Mangifera indica*, a partir da administração intraperitoneal em ratos.

A quantidade de animais envolvidos em cada tipo de resposta ofereceu uma indicação da intensidade de efeito relativo, ao longo de um período de observação de 100 minutos.

Em relação à fração II do exsudato de *Mangifera indica*, procedeu-se de forma semelhante quando da manipulação da fase I do mesmo, aplicando-se doses equivalentes nos animais, intraperitonealmente. Na [figura 1](#), podem ser observadas os tempos de ocorrência das respostas referentes à cauda erguida (I), dificuldade de movimento das pálpebras (II), coçar o focinho (III) e hipnose (IV).



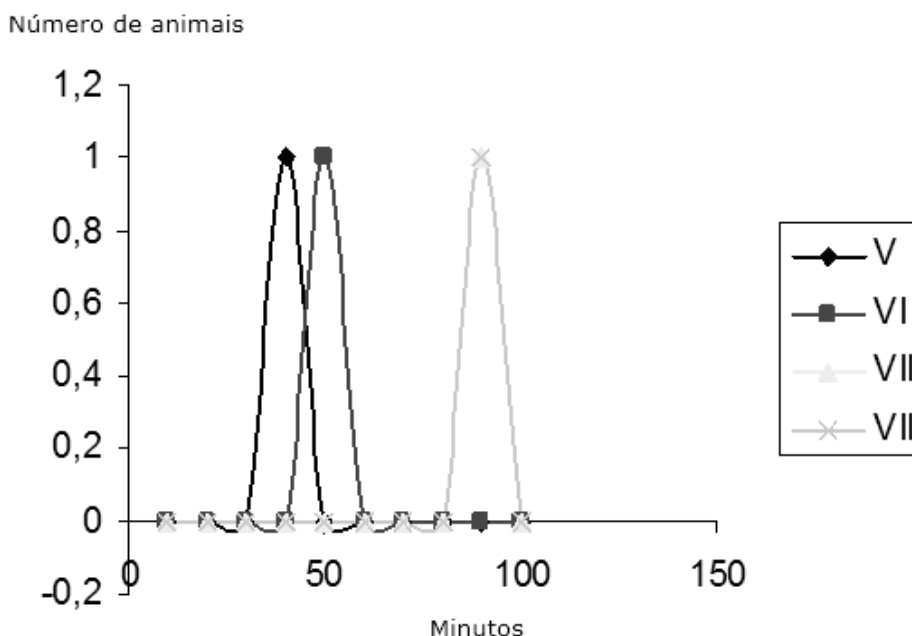
Observar a frequência de ocorrência de movimentos de caminhar com a cauda erguida (I), dificuldade de movimento das pálpebras (II), coçar o focinho (III) e hipnose (IV).

Fig. 1. Atividade espontânea em ratos que receberam 0,5 mL i.p., da fração II do exsudato de *Mangifera indica*.

A partir da observação dos resultados, pode-se verificar que as respostas biológicas dos animais aos componentes da fase II do exsudato da planta foram diferentes. Inicialmente verifica-se um comportamento típico de estimulação simpática, mesmo considerando-se os movimentos trêmulos das pálpebras, uma vez que estes movimentos ocorrem em anuência aos mecanismos de movimentos oculares,

controlados pelos pares de nervos cranianos, associados ao parassimpático do sistema nervoso autonômico.³³

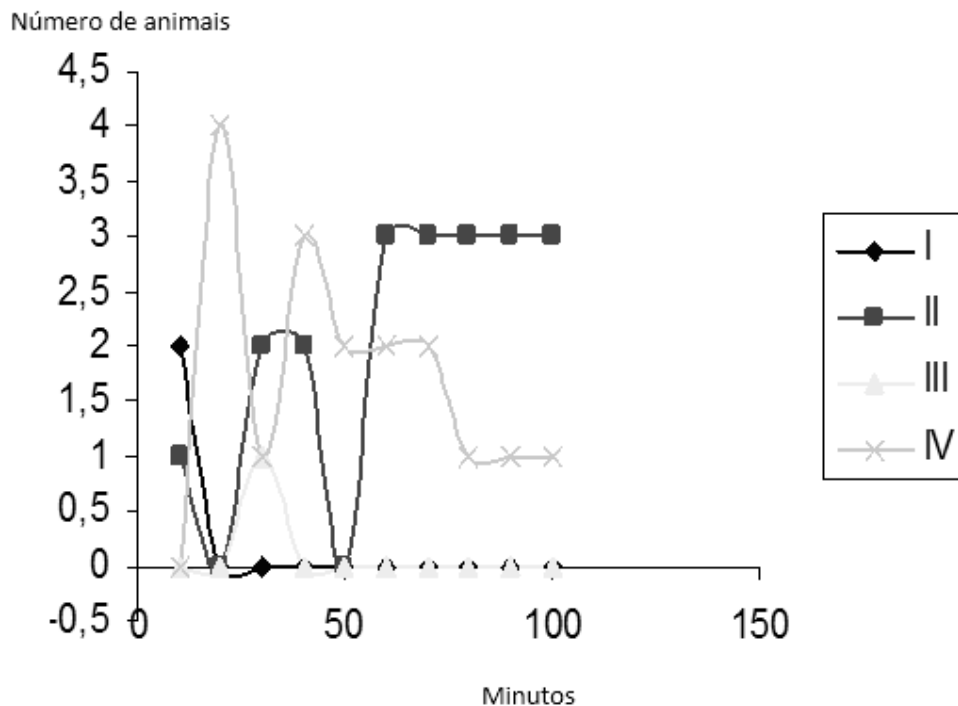
Já na [figura 2](#), podem ser observados os tempos de ocorrência das respostas referentes à prostração (V), caminhar arrastando-se (VI), reflexo de espirar (VII) e estiramento do corpo (VIII). É possível que as duas primeiras respostas estejam associadas, sugerindo uma importante ação dos componentes desta fase do exsudato sobre a musculatura lisa abdominal, provavelmente devido à ação sobre os receptores muscarínicos do tipo m3 do componente parassimpático do sistema nervoso autonômico.³³ Isto fica ainda mais evidente, considerando-se os reflexos de espirrar exibidos por um dos animais a partir dos 85 min.



Observar a frequência de ocorrência das respostas referentes à prostração (V), caminhar arrastando-se (VI), reflexo de espirar (VII) e estiramento do corpo (VIII), em animais que receberam 0,5 mL i.p., da fração II do exsudato de *Mangifera indica*.

Fig. 2. Atividade espontânea em ratos que receberam 0,5 mL i.p., da fração II do exsudato de *Mangifera indica*.

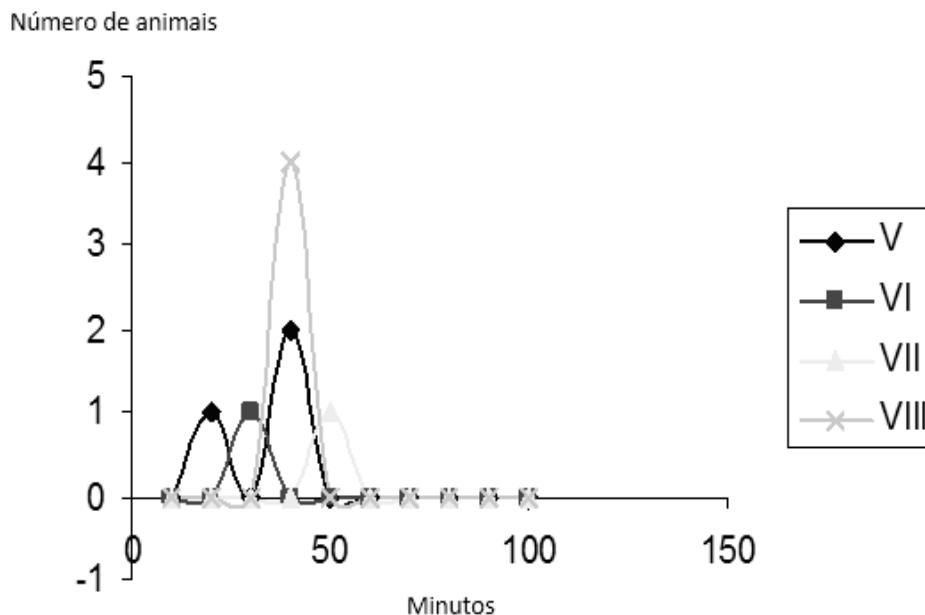
Em relação à fração III do extrato de *Mangifera indica*, procedeu-se de forma semelhante quando da manipulação da fase I do extrato, aplicando-se doses equivalentes nos animais, intraperitonealmente. Na [figura 3](#), podem ser observadas os tempos de ocorrência das respostas referentes à cauda erguida (I), coçar o focinho (II), balançar a cabeça (III) e reflexo de espirrar (IV).



Observar a frequência de ocorrência das respostas referentes à cauda erguida (I), coçar o focinho (II), balançar a cabeça (III) e reflexo de espirrar (IV), em animais que receberam 0,5 mL i.p., da fração III do extrato de *Mangifera indica*.

Fig. 3. Atividade espontânea em ratos que receberam 0,5 mL i.p., da fração II do exsudato de *Mangifera indica*.

Na [figura 4](#), podem ser observadas os tempos de ocorrência das respostas referentes a coçar o abdome (V), dificuldade de movimento das pálpebras (VI), coçar o olho (VII) e sedação (VIII). Verificou-se, em relação aos seus respectivos tempos de ocorrência que todas estas respostas poderiam estar associadas à interação de um ou mais componentes desta fase do exsudato de *Mangifera indica*, sobre os receptores do componente parassimpático do sistema nervoso autonômico dos animais em estudo.³² A sedação observada aos 40 min. reforça este ponto de vista.



Observar a freqüência de ocorrência das respostas referentes a coçar o abdome (V), dificuldade de movimento das pálpebras (VI), coçar o olho (VII) e sedação (VIII), em animais que receberam 0,5 mL i.p., da fração III do extrato de *Mangifera indica*.

Fig. 4. Atividade espontânea em ratos que receberam 0,5 mL i.p., da fração II do exsudato de *Mangifera indica*.

DISCUSSÃO

Nos bioensaios, foram verificadas respostas comportamentais características em relação às exibidas pelos animais do grupo controle, com tempos de ocorrência também característicos.

Na figura 1, no período entre 30 e 40 min. pelo menos dois animais do grupo exibiu um comportamento que demonstrava irritação, ao permanecer pelo menos 5 min. coçando o focinho. Esta resposta, em termos pode estar associada à estimulação simpática, embora também envolvendo ações do sistema sensorial do animal associado a componentes do sistema nervoso central.³⁴

É interessante assinalar que pelo menos um animal exibiu uma resposta de hipnose em dois momentos distintos: aos 35 min. e aos 73 min. Este comportamento talvez possa ser explicado, considerando-se que um aumento na estimulação do componente simpático do sistema nervoso autônomo implica em seguida uma estimulação compensatória do componente parassimpático do mesmo sistema.³⁴ Seja como for, este padrão de resposta diferiu do encontrado para os animais do grupo que recebeu a fase I do exsudato de *M. indica*.

Em linhas gerais, pode-se dizer poucos animais responderam à fase II do exsudato de *M. indica*, embora se possa afirmar que as respostas diferiram qualitativamente e quantitativamente em relação aos resultados obtidos para a fase I.

Quando analisamos a fase III podemos observar que os resultados foram mais acentuados do que aqueles observados para a fase II do exsudato.

Verificou-se também que após a estimulação simpática dos primeiros 10 min., provavelmente decorrente da manipulação dos animais, aos 20 min. começam os reflexos sobre o focinho do animal, estendendo-se ao sistema pulmonar, bem provavelmente devido a uma estimulação sobre os receptores muscarínicos m3 do tecido pulmonar.³³ É interessante assinalar a não ocorrência de efeito analgésico e nem de contrações abdominais como observado para a fase I do exsudato de *M. indica*.²⁷

Cabe lembrar, mais uma vez, que não seria prudente tecermos considerações mais profundas, uma vez que estes ensaios, neste trabalho, foram preliminares. Para cada resposta obtida, haveria a necessidade de emprego de modelos experimentais específicos e melhor aferidos para este fim.

Frente a tudo que foi dito acima, verifica-se que apesar dos trabalhos assinalados na revisão da literatura sobre composição da *M. indica* e suas possibilidades terapêuticas assinaladas pela cultura popular ou mesmo por ensaios eventuais em laboratório, indica que muito ainda precisa ser feito.

A exemplo do que assinalou *Cravo*,⁵ destacando as ações da *M. indica* como laxativa, antigripal, contra tosse, escorbuto, anemia e ação diurética, também no nosso trabalho verificou-se que os componentes químicos das fases II e III do exsudato do pedúnculo do fruto de *M. indica*, tinham uma ação bastante acentuada sobre a musculatura lisa dos animais em estudo, bem como sobre o sistema respiratório destes animais. A possível presença de terebentina na fração mais oleosa, como assinalou *Panizza*,³⁵ pode estar também relacionada com a ação dos seus componentes sobre a musculatura lisa, principalmente no trato respiratório, como ficou assinalado nestes ensaios.

Maranca,⁶ também assinala as propriedades expectorantes e contentoras da diarreia rebelde, a partir do cozimento da casca da mangueira, efeito este que está correlacionado com as observações deste trabalho, só que especificamente associadas às fases II e II do exsudato testado.

Enfim, tem-se consciência de que estes ensaios foram preliminares, estando em fase de caracterização parâmetros como massa específica, eficácia do processo extrativo e acima de tudo as dosagens críticas com relação à toxicidade aguda e crônica.

Acreditando também nas idéias destacadas por *Castro* e *Chemale*,³⁶ espera-se que trabalhos futuros, dentro de uma metodologia apropriada e compatível com o tempo disponível, se possa ampliar os conhecimentos sobre esta espécie de vegetal, amplificando as possibilidades de utilizarmos os seus produtos de forma racional, disponibilizando-os principalmente à população menos favorecida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliveira F, Akisue G. Fundamentos de farmacobotânica. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2003. 178 p.
2. Guarrera MP. Traditional Phytotherapy in central Italia. *Fitoterapia*. 2005;76(1):1-25.
3. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa-SP: Instituto Plantarum. 2002;49-59.
4. Filho WPC, Alves HS, Mazzei AR. Mercado de Manga no Brasil: contexto mundial, variedades e estacionalidade. *Informações Econômicas*. 2004;34(5):60-8.
5. Cravo AB. Frutas e ervas que curam: usos, receitas e dosagens. Ed. HEMUS. São Paulo. 1995. p. 140.
6. Maranca G. Fruticultura comercial, manga e abacate. 2ª. ed. São Paulo: Nobel S. A, 1976.
7. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem*. 2007;18(9):567-79.
8. Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, et al. Functional food science and defense against reactive oxidative species. *Br J Nutr*. 1998;80(1):S77-112.
9. Aderibigbe AO, Emudianughe TS, Lawal BA. Evaluation of the antidiabetic action of *Mangifera indica* in mice. *Phytother Res*. 2001;15(1):456-8.
10. Perpétuo GF, Salgado JM. Effect of mango (*Mangifera indica*, L.) ingestion on blood glucose levels of normal and diabetic rats. *J Plant Foods Hum Nutr*. 2003;58(3):1-12.
11. Zhu XM, Song JX, Huang ZZ, Whu YM, Yu MJ. Antiviral activity of mangiferin against herpes simplex virus type 2 in vitro. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1993;14(5):452-4.
12. Zheng MS, Lu ZY. Antiviral effect of mangiferin and isomangiferin on herpes simplex virus. *Chin Med J*. 1990;103(2):160-5.
13. Garcia D, Escalante M, Delgado R, Ubeira FM, Leiro J. Anthelmintic and antiallergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and mangiferin. *Phytother Res*. 2003;17(10):1203-8.
14. Rivera DG, Balmaseda IH, Leon AA, Hernandez BC, Montiel LM, Garrido GG, et al. Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(3):385-92.
15. Perrucci S, Fichi G, Buggiani C, Rossi G, Flamini G. Efficacy of mangiferin against *Cryptosporidium parvum* in a neonatal mouse model. *Parasitol Res*. 2006;99(2):184-8.

16. Muanza DN, Euler KL, Williams L, Newman DJ. Screening for antitumor and anti-HIV activities of nine medicinal plants from Zaire. *Int J Pharmacol*. 1995;33(2):98.
17. Aswal BS, Bhakuni DS, Goel AK, Kar K, Mehrota BN, Mukhrjee KC. Screening of Indian plants for biological activity: Part X. *Indian J Exp Biol*. 1984;22(6):312-32.
18. Awe SO, Olajide OA, Oladiran OO, Makinde JM. Antiplasmodial and antipyretic screening of *Mangifera indica* extract. *Phytother Res*. 1998;12:437-8.
19. Bidla G, Titanji VP, Jako B, Bolad A, Berzins K. Antiplasmodial activity of seven plants used in African folk medicine. *Indian J Pharmacol*. 2004;36(4):245-6.
20. Sarkar A, Sreenivasan Y, Ramesh GT, Manna SK. beta-D-glucoside suppresses tumor necrosis factor-induced activation of nuclear transcription factor kappaB but potentiates apoptosis. *J Biol Chem*. 2004;279(32):33768-81.
21. Manna SK, Kuo MT, Aggarwal BB. Overexpression of gamma-glutamylcysteine synthetase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activator protein-1. *Oncogene*. 1999;18(30):4371-82.
22. Sairam K, Hemalatha S, Kumar A, Srinivasan T, Ganesh J, Sarkar M, et al. Evaluation of anti-diarrhoeal activity in seed extracts of *Mangifera indica*. *J Ethnopharmacol*. 2003;84(1):11-5.
23. Das PC, Das A, Mandal S. Antiinflammatory and antimicrobial activities of the seed kernel of *Mangifera indica*. *Fitoterapia*. 1989;60(1):235-40.
24. Garrido G, Gonzalez D, Delporte C. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Mangifera indica* extract (Vimang). *Phytother Res*. 2001;15(1):18-21.
25. Stoilova I, Gargova S, Stoyanova A, Ho L. Antimicrobial and antioxidant activity of the polyphenol mangiferin. *Herb Polonica*. 2005;51(3):37-44.
26. Akinpelu DA, Onakoya TM. Antimicrobial activities of medicinal plants used in folklore remedies in south-western. *Afr J Biotechnol*. 2006;5(11):1078-208.
27. Ramos EHS, Duarte HS, Jimenez GC. Análise toxicológica da fase I do exsudato extraído do fruto de *Mangifera indica* L. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2012;17(2):134-48.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para a condução de Estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acessado em 10/06/2006.
29. Griffith JF. Inter laboratory variations in the determination of acute oral LD50. *Toxicology Applied Pharmacol*. 1964;6(6):726-30.
30. Hall F. *Experimentals in mammalian*. London: Spring-Verbuy; 1974. p. 276.
31. Rosenkranz AC, Glacszpiegel R. Valorización de productos biológicos III (Validez de los ensayos biológicos). *Safgbi*. 1975;15:870.

32. Oga I. Fundamentos de Toxicologia. 2ª ed. São Paulo, Brasil: Editora Atheneu; 2003.
33. Silva P. Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo, Cap. 30, seção 1, Parte 2 Farmacologia Sistemática, em Farmacologia - 7ª Edição; Penildon Silva, Ed. Guanabara Koogan S. A.; R. J. 2006: 229-53.
34. Craig CR, Stitzel RE. Introdução à Farmacologia do Sistema Nervoso Central. Cap. 24. 6ª. ed. Seção IV em Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. Rio de Janeiro, Brasil: Editora Guanabara Koogan S. A.; 2005:263-71.
35. Panizza S. Plantas que curam—cheiro de mato. 26ª ed. São Paulo: IBRASA, 2002. p. 11-146.
36. Castro LO, Chemale VM. Plantas medicinais, condimentares e aromáticas - descrição e cultivo. Guaíba: Agropecuária, 1995. p. 9-10.

Recibido: 6 de septiembre de 2013.

Aprobado: 11 de enero de 2015.

MSc. Eduardo Henrique da Silva Ramos. Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Rua Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, Pernambuco, Brasil.
Fone: +55(81) 33206398.
Correo electrónico: ehsr8@pop.com.br